FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1965

THÈSE

POUR

941 N°

LE DOCTORAT D'UNIVERSITÉ

(MENTION MÉDECINE)

PAR

IR-BUNSENG

Élève de l'École du Service de Santé Militaire de Lyon

Né le 12 Novembre 1932, à Kompong-Cham (Cambodge)

Présentée et soutenue publiquement le 16 décembre 1965

Traitement de la méningite cérébro-spinale à méningocoques par la sulfaméthoxypyridazine et le chloramphénicol

Président : M. DEPARIS, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & Cie
29, Rue Deparcieux, 29
PARIS — 1965

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1965 **THÈSE** N°

POUR

LE DOCTORAT D'UNIVERSITÉ

(MENTION MÉDECINE)

PAR

IR-BUNSENG

Élève de l'École du Service de Santé Militaire de Lyon

Né le 12 Novembre 1932, à Kompong-Cham (Cambodge)

Présentée et soutenue publiquement le 16 décembre 1965

Traitement de la méningite cérébro-spinale à méningocoques par la sulfaméthoxypyridazine et le chloramphénicol

Président : M. DEPARIS, Professeur

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN

IMPRIMERIE
R. FOULON & Cie
29, Rue Deparcieux, 29
PARIS — 1965

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cadenat (F
Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gauda
d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lav
(G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R
Moulonguet (P.), Mouquin (M.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D
Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (

Doyen : Gaston CORDIER.

1er assesseur : Daniel BARGETON — 2e assesseur : Paul CASTAIGNE

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	Delmas (A.)
Anatomie pathologique	Delarue (J.)
Anesthésiologie	Baumann (J.)
Biochimie médicale	Jayle (M.-F.)
Biologie appl. à l'Education physique et aux sports	Malmejac (J.)
Biologie médicale	Fauvert (R.)
Biophysique médicale	Bugnard (L.)
	Dognon (A.)
	Djourno (A.)
Cancérologie méd. et soc.	Bernard (J.)
Chimie pathologique	Schapira (G.)
Embryologie	Tuchmann (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	Joannon (P.)
Histologie	Giroud (A.)
Hygiène et méd. préven.	Boyer (J.)
Médecine du Travail	Desoille (H.)
Médecine légale	Derobert (L.)
Microbiologie (Bactériol. et virologie)	Fasquelle (R.)
Parasitologie	Brumpt (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	Laurence (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathol. expér. et comparée	Merklen (F.-P.)
Pathologie médicale	Laroche (Cl.)
	Bricaire (H.)
Pathologie respiratoire	Turiaf (J.)
Pathol. et thérap. générales	Deparis (M.)
Pharmacologie	Cheymol (J.)
Physiologie	Bargeton (D.)
	Parrot (J.)
Physiol. et pathol. obstét.	Lepage (F.)
Radiologie médicale	Desgrez (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	Cauchoix (J.)
Thérapeutique	Conte (M.)
Thérapeutique appliquée	Lamotte (M.)

b) Professeurs a titre personnel :

Anatomie anthropologique	Olivier (G.)
Biochimie médicale	Desgrez (P.)
	Polonovski (J.)
Biologie médicale	Bourlière (F.)
Pharmacologie	Lévy (Mlle J.)
Physiologie	Dejours (P.)
Physique médicale	Kellershohn (L.)
	Gougerot (L.)
Radiologie médicale	Fischgold (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

Cliniques :

- carcinologique chirurg. (Necker) — Redon (H.)
- cardiol. (Broussais) — Soulié (P.)
- chirurgicales : *Beaujon :* Lortat-Jacob (J.-L.) ; - *Cochin :* Leger (L.) ; - *Hôtel-Dieu :* Patel (J.) ; - *Pitié :* Cordier (G.) ; - *Saint-Antoine :* Gosset (J.) ; - *Salpêtrière :* Sicard (A.) ; - *Tenon :* Olivier (Cl.).
- chirur. infant. et orthop. (Enfants-Malades) — Fèvre (M.)
- chirurg. orthopéd. et traumatol. (Cochin) — Merle d'Aubigné (R.)
- chirurgie cardio-vascul. (Broussais) — Dubost (Ch.)
- chirurg. pleuro-pulmon. (Laënnec) — Mathey (J.)
- endocrinologique (Pitié) — Decourt (J.)

Cliniques :

- Génétique médicale (Enfants-Malades) — Lamy (M.)
- gynécologique (Broca) — Huguier (J.)
- maladies cutanées et syphilit. (Saint-Louis) — Degos (R.)
- maladies des Enfants (Enfants-Malades) — Turpin (R.)
- maladies infectieuses (Claude-Bernard) — Mollaret (P.)
- maladies mentales et de l'encéphale (Ste-Anne) — Delay (J.)
- malad. métab. (Necker) — Hamburger (J.)
- maladies du sang (Broussais) — Marchal (G.)
- maladies du système nerveux (Salpêtrière) — Castaigne (P.)

Cliniques :	MM.
— médicales : *Broussais :*	Milliez (P.), Lenègre (J.) ; *- Cochin :* Brouet (G.) ; *- Hôtel-Dieu :* Bariéty (M.) ; *- Lariboisière :* Sèze (S. de) ; *- Pitié :* Dreyfus (G.) ; *- Saint-Antoine :* Kourilsky (R.), Boudin (G.).
— d'hydrologie et de climatologie (Bichat) . .	Debray (Ch.)
— médicale infantile de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	Marie (J.)
— médicale propédeutique (Broussais)	Justin-Besançon (L.)
— médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	Derot (M.)
— neuro-chirurgie (Pitié) .	David (M.)
— neurolog. (Salpêtrière)	Garcin (R.)
— obstétricales : *Baudelocque :*	Lacomme (M.) ; *- Foch* (Suresnes) : Merger (R.).
— obstétricale et gynécol. (Port-Royal)	Varangot (J.)
— ophtalmol. (Hôtel-Dieu)	Renard (G.)
» (Cochin) . .	Offret (G.)
— oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	Aubry (M.)

Cliniques :	MM.
— pédiatrie et puéricul. (Saint-Vincent-de-Paul)	N...
— pneumo-phtisiologie (Laennec)	Bernard (E.)
— neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière) . .	Michaux (L.)
— rhumatologie médicale et sociale (Cochin) . .	Coste (F.)
— stomato. (Salpêtrière) .	Dechaume (M.)
— thérapeutique chirurg. (Vaugirard)	Roux (M.)
— thérapeutique médicale (Saint-Antoine) . . .	Lemaire (A.)
— toxicologique	Gaultier (M.)
— urologique (Cochin) .	Aboulker (P.)
— chirurg. orthopédique et traumatologique . .	Padovani (P.)
Séméiologie médicale . .	Domart (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales	Poilleux (F.)
Séméiologie traumatique et orthopédique	Judet (R.)
Clinique urolog. (Necker)	Couvelaire (R.)
Hygiène et clinique de la 1re enfance (Trousseau)	N...

b) Professeurs a titre personnel :

Hydrologie et climatologie	Giberton (A.)
Maladies infectieuses . .	Bastin (R.)
Oto-Rhino-Laryngologie .	Maduro (R.)
Pneumo-Phtisiologie . .	Kreis (B.)

Médecine : Azerad (E.) ; Bour (H.) ; Lambling (A.) ; Lhermitte (F.) ; Pequignot (H.) ; Perrault (M.) ; Siguier (F.) ; Worms (R.).
Rhumatologie . . . . . Delbarre (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES

Anatomie : MM. Cabrol (C.) ; Couinaud (C.) ; Gillot (C.) ; Hureau (J.).

Anatomie pathologique : Mlle Gauthier-Villars (P.) *pr. s. ch.* MM. Abelanet (R.) ; Chomette (G.) ; Gouygou (Ch.), *pr. s. ch.* ; Nezeloff (Ch.) ; Orcel (L.) ; Paillas (J.).

Anesthésiologie : Mme du Bouchet ; MM. Kern (E.) ; Vourc'h (G.).

Bactériologie : MM. Barbier (P.) ; *pr. s. ch.* ; Christol (D.) ; Daguet (G.) ; Le Minor (L.) ; Tournier (P.).

Biochimie médicale : MM. Baulieu (Et.), *m. conf.* ; Bourillon (R.) ; Cartier (P.), *pr. s. ch.* ; Cornillot (P.) ; Dreyfus (J.-Cl.) ; Gonnard (P.) ; Jérome (H.) ; Kruh (J.) ; Legrand (J.-Cl.) ; Nordmann (J.).

Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports : M. Plas (F.).

Biologie médicale : MM. Benhamou (J.-P.) ; Boivin (P.) ; Hartmann (L.), *pr. s. ch.*

Carcinologie : MM. Boiron (M.) ; Denoix (P.) ; Mathé (G.) ; Seligmann (M.).

Cardiologie : M. Hatt (P.-Y.).

Dermato-Syphiligraphie : MM. Civatte (J.) ; Duperrat (B.) ; Hewitt (J.) ; Touraine (R.).

Electro-Radiologie : MM. Heitz (F.), *m. conf.* ; Ledoux-Lebard (G.).

Embryologie : M. Roux (Ch.).

Hématologie : MM. Bessis (M.) ; Bilski-Pasquier (G.) ; Dausset (J.) ; Duhamel (G.).

Histologie : MM. Coujard (R.), *p. s. ch.* ; Da Lage ; Marois (M.) ; Racadot (J.) ; Schramm (B.).

Hydrologie : MM. Besançon (F.) ; Cornet (A.).

Hygiène : MM. Blancher (G.) ; Corre-Hurst (Mme L.) ; Roussel (A.) ; Sapin-Jaloustre (H.)

Maladies infectieuses : MM. Dupont (V.) ; Lissac (J.) ; Rapin (M.).

Maladies métaboliques : MM. Antoine (B.) ; Crosnier (J.) ; Richet (G.) ; Sebaoun (J.).

Médecine légale : MM. Bourguignon (A.) ; Fournier (E.) ; Gueniot (M.) ; Hadengue (A.)

Médecine du Travail : M. Albahary (C.).

Neuro-chirurgie : M. Pertuiset (B.).

Neuro-Psychiatrie : MM. Cambier (J.) ; Cathala (H.) ; Escourolle (R.) ; Gautier (J.-Cl.) ; Lapresle (J.) ; Lereboullet (J.) ; Pichot (P.) ; Tardieu (G.)

Obstétrique : MM. Granjon (A.) ; Hervet (E.) ; Le Lorier (G.) ; Lévy (J.) ; Lewin (D.) ; Musset (R.) ; Robey (M.) ; Seneze (J.) ; Sureau (C.) ; Tchobroutsky (Mme C.) ; Thoyer-Rozat (J.).

Ophtalmologie : Mmes Auvert (B.) ; Fontaine (M.) ; MM. Brégeat (P.) ; Dubois (A.) ; Saraux (H.).

Orthopédie : MM. Duparc (J.) ; Maurer (P.) ; Meary (R.) ; Postel (M.) ; Ramadier (J.)

Oto-Rhino-Laryngologie : MM. Debain (J.) ; Pialoux (P.) ; Sergent (H.).

Parasitologie : MM. Golvan (Y.); Ho Thi Sang (Mlle); Lapierre (J.)
Pathologie chirurgicale : MM. Barcat (J.); Binet (J.-P.); Blondeau (Ph.); Cerbonnet (G.); Chatelin (C.-L.); Dautry (P.); Demirleau; Dubost (Cl.); Faurel (J.); Flabeau (F.); Galey (J.-J.); Garbay (M.); Garnier (H.); Gaudart-d'Allaines (Cl. de); Germain (A.); Lataste (J.); Loygue (J.); Maillard (J.-N.); Mercadier (M.); Natali (J.); Pellerin (D.); Perrotin (J.); Prémont (M.); Robert (H.); Thomeret (G.); Vaysse (J.).
Pathologie exotique : M. Schneider (J.)
Pathologie expérimentale : MM. Berthaud (P.); Cottenot (Fr.); Lœper (J.), *pr. s. ch.* ; Maurice (J.); Mikol (Cl.); Paupe (J.-R.)
Pathologie médicale : MM. Acar (J.); Auquier (L.); Aussannaire (M.); Beaumont (J.-L.); Bernier (J.-J.); Bouvier (J.); Bouvrain (Y); Brissaud (H.); Brocard (H.); Buge (A.); Canivet (J.); Carlotti (J.); Catinat (J.); Chrétien (J.); Cloarec (M.); Coblentz (B.); Contamin (F.); Coury (C.); Debray (J.); Etienne (J.-P.); Frezal (J.); Fritel (D.); Funck-Brentano (J.-L.); Grivaux (M.); Hazard (J.); Hennequet (A.); Himbert (J.); Housset (E.); Lagrue (G.); Lesobre (R.); Leveque (B.); Macrez (C.); Moreau (L.); Nenna (A.); Nick (J.); Poulet (J.); Royer (P.); Tcherdakoff (Ph.); Thibault (Ph.); Tourneur (R.); Villiaumey (J.); Wolfromm (R.).

Pédiatrie-Puériculture : MM. Alagille (D.); Alison (J.); Canlorbe (P.); Gorin (R.); Lafourcade (J.); Lepercq (G.); Lestradet (H.); Mallet (R.); Mande (R.); Minkowsky (A.); Mozziconacci (P.); Polonovski (C.); Rey (J.); Ribierre (M.); Rossier (A.); Vialatte (J.);
Pharmacologie : MM. Boissier (J.); Lechat (P.).
Physiologie : MM. Barres (G.); Durand (J.); Girard (Fr.), *m. conf.* ; Hugelin (A.); Laurent (D.); Scherrer (J.), *pr. s. ch.* ; Vasseur (B.);
Physique médicale : MM. Chanteur (J.); Coursaget (J.); Gremy (F.), *m. conf.* ; Milhaud (G.); Pagès (J.-Cl.); Pellerin (P.); Roucayrol (J.-C.), *pr. s. ch.* ; Tubiana (M.), *m. conf.*
Pneumo-phtisiologie : MM. Decroix (G.); Israel (L.); Meyer (A.); Renault (P.); Sors (Ch.).
Psychiatrie infantile : MM. Deniker (P.); Duche (D.); Flavigny (H.).
Radiologie médicale : MM. Dubost (J.); Lefebvre (J.); Michel (J.-R.).
Rhumatologie : M. Massias (P.).
Stomatologie : MM. Cauhepe (J.); Cernea (P.); Chaput (Mme A.), *m. c. agr.* ; Crepy (Cl.); Fleury (R.); Grellet (M.).
Thérapeutique : MM. Chassagne (P.); Fouet (P.); Labet (R.); Marche (J.).
Urologie : MM. Auvert (J.); Moulonguet (A.); Quenu (L.).

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

Anatomie : M. Debeyre (J.).
Clinique chirurgicale : M. Verne (J.-M.).
Clin. médic. : MM. Rambert (P.); Thieffry (S.).
Clinique obstétricale : MM. Grasset (J.); Mayer (M.); Morin (P.).
Clinique ophtalmologique : M. Desvignes (P.).
Clinique pédiatrique et puéri. : M. Laplane (R.).
Clinique psychiatrique : M. Baruk (H.).
Clinique urologique : M. Kuss (R.).

IV. — PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie : M. Hauduroy (P.), *pr. s. ch.*
Pathologie chirurgicale : M. Rudler (J.), *pr. s. ch.*

V. — CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

M. BOLTANSKI (E.) — M. LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté : M. Lena (J.)
Conseiller administratif : Mlle Chaintreuil (G.).
Conservateur en Chef de la Bibliothèque, Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine : M. le Docteur Hahn (A.)

Conservateurs : Mlles Dumaitre (P.), Le Noir (G.), Quiévreux (E.).
Bibliothécaires : Mmes Contet (J.), Forget (F.), Mlle Laurent (H.); Docteur Schiller (J.).

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE SA MAJESTÉ

PREAH KANCHANNAKOTH

Roi du Cambodge

A SA MAJESTÉ LA REINE

Mère de tous les Khmers

Symbole prestigieux du trône millénaire qui n'existe que pour les bienfaits du peuple khmer.

Hommage de notre profonde vénération.

A MONSEIGNEUR LE PRINCE

NORODOM SIHANOUK PREAH UPPAYUVAREACH

Père de l'Indépendance Nationale

Symbole de l'Union de tous les Khmers

Guide éclairé du Kampuchea moderne

" Qui souffre plus des douleurs de son peuple que de ses propres maux. "

Et dont le souci constant pour la santé publique comme pour d'autres domaines d'ailleurs, hâte les énormes progrès de la médecine du Cambodge.

Notre profonde admiration, notre profonde vénération et notre dévouement indéfectible.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

Qui a imprégné à toute notre famille le sentiment de l'honneur et le courage à toutes les épreuves de la vie.

A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE

A qui je dois tout.

A MES BEAUX-PARENTS

Qui n'ont jamais cessé de m'encourager dans les études de médecine.

En témoignage de ma reconnaissance et de mes affections.

A MA FEMME

Qui m'a encouragé tout au long de mes études et n'a cessé de m'aider moralement.

Expression de ma profonde tendresse.

A MES ENFANTS

Qui me donnent constamment le courage à toutes les épreuves.

Mes tendres affections.

A Monsieur et Madame HUN-KIEN

Qui ont soutenu moralement toute notre famille.

Témoignage de notre reconnaissance et de notre affection.

A S.E. Monsieur et Madame PHO-PROEUNG

Humble témoignage d'affection et de reconnaissance.

A TOUS MES FRÈRES ET SŒURS

Qui ont beaucoup contribué à me faire instruire.

Mes affections et ma reconnaissance.

A la Mémoire du Vénérable SREY-UNG

A qui je dois ma formation morale et civique.

A Messieurs

CHHIM-NUON, KUY-KIMKUON, CHAN-OUL, YOS-NANG

A qui je dois beaucoup pour ma jeunesse.

Expression de ma profonde gratitude.

A TOUS MES AMIS

A TOUS MES CONFRÈRES

A SON ALTESSE ROYALE

LA PRINCESSE NORODOM - NORLEAK

En hommage de ma reconnaissance et de ma profonde vénération.

A Monsieur le Professeur DEPARIS

Professeur de Clinique Médicale
à l'Hôpital du Kremblin-Bicêtre
Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait le très grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Hommages respectueux.

A Monsieur le Lieutenant-Général LON-NOL

Vice-Président du Conseil des Ministres
Ministre d'Etat chargé de la Défense Nationale
Chef de l'Etat-Major Général des F.A.R.K.

Serviteur dévoué du trône khmer.

Fervent apôtre de Monseigneur le Prince Norodom Sihanouk Preah Uppayuvareach.

Patriote éclairé, épris de justice et de grandeur nationale.

Partisan convaincu de formation des cadres compétents dont ceux du Service de Santé des F.A.R.K. en témoignent.

Notre profonde admiration et notre dévouement indéfectible.

A Monsieur le Lieutenant-Général NGO-HOU

Docteur en Médecine
Conseiller Technique du Chef de l'Etat
Chef de l'Etat-Major de l'Aviation Royale Khmère

Qui a beaucoup fait pour le Service de Santé du Cambodge.

Notre profonde admiration.

A Son Altesse le Prince SISOWATH - METHAVI

Attaché Militaire, Naval et de l'Air

près l'Ambassadeur Royal du Cambodge à Paris

Qui n'a jamais cessé de nous donner un soutien moral au cours de nos études en France.

Témoignage de notre reconnaissance.

A Monsieur le Lieutenant-Colonel SREY-SAMAN

Qui se montre toujours compréhensible vis-à-vis du Service de Santé des F.A.R.K. et de nous tous.

Expression de notre reconnaissance.

A Monsieur le Médecin Lieutenant-Colonel KANG-KENG

Qui a beaucoup fait pour le Service de Santé des F.A.R.K. et pour nous tous.

Expression de notre reconnaissance.

A Monsieur le Lieutenant-Colonel THAI-SYCHHIN

Qui a beaucoup fait pour le Service de Santé des F.A.R.K. et n'a jamais cessé de nous donner de très bons conseils.

Expression de notre reconnaissance.

A Monsieur le Médecin Colonel PÉDOYA

Professeur au Val-de-Grâce

Qui m'a inspiré le sujet de cette thèse et qui m'a permis de la réaliser en mettant à ma disposition les documents cliniques de son Service. Il m'a toujours réservé un accueil chaleureux et n'a jamais cessé de me guider tout au long de mon travail.

Qu'il trouve ici le témoignage de ma gratitude et de mon profond respect.

A Monsieur le Médecin Lieutenant-Colonel GIRIER

Professeur Agrégé du Val-de-Grâce

Qui, pendant l'absence de Monsieur le Professeur Pédoya, m'a beaucoup aidé et donné de très bons conseils pour la bonne marche de mon travail.

Qu'il trouve ici le témoignage de ma reconnaissance et de mon respect.

A Monsieur le Professeur A. LEMAIRE

Professeur de Clinique Thérapeutique Médicale
Membre de l'Académie Nationale de Médecine
Commandeur de la Légion d'Honneur

Qui nous a toujours réservé un accueil chaleureux et n'a cessé de nous aider tout au long de notre formation à Paris.

Expression de ma vive gratitude et de mon respect.

A Monsieur le Professeur M. MEYNARD

Ancien Doyen de la Faculté Royale de Médecine de Phnom-Penh
Chevalier de la Légion d'Honneur

A qui nous devons notre formation médicale.

Humble témoignage de reconnaissance et de respect.

A Monsieur le Médecin Général Inspecteur BORON

Professeur Agrégé du Val-de-Grâce
Directeur de l'Ecole du Service de Santé Militaire
et de l'Hôpital Militaire d'Instruction Desgenettes à Lyon

A Monsieur le Médecin Général Inspecteur LACAUX

Directeur de l'Ecole d'Application du Service de Santé Militaire
et de l'Hôpital Militaire d'Instruction du Val-de-Grâce

A Monsieur le Médecin Colonel CHAIZE

Directeur des Etudes
de l'Ecole d'Application du Service de Santé Militaire

Qui nous ont toujours réservé un accueil chaleureux et réconfortant, et ont contribué ainsi, dans une très large mesure, à nos succès dans les études de la Médecine.

Humble témoignage de reconnaissance et de respect.

A TOUS MES CAMARADES
DE L'ÉCOLE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE

A TOUS NOS MAITRES ET PROFESSEURS
DE LA FACULTÉ ROYALE DE MÉDECINE
DE PHNOM-PENH

A TOUS NOS MAITRES ET PROFESSEURS
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DES HOPITAUX DE PARIS

A TOUS NOS MAITRES ET PROFESSEURS
DE L'ÉCOLE D'APPLICATION
DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE
DU VAL-DE-GRACE

A qui nous devons notre formation tant théorique que pratique.

Humble témoignage de reconnaissance.

INTRODUCTION

Certes, avec les moyens thérapeutiques dont dispose actuellement le praticien, la méningite cérébro-spinale à méningocoques guérit le plus simplement. « Quelle est sa faute alors, s'il ne les emploie pas, ou s'il les emploie trop tard, ou s'il les emploie mal ! », s'exclame le Professeur Robert DEBRÉ, dans la préface dont il honore l'ouvrage de Pierre MOZZICONACCI et de François GIRARD (« La méningite purulente traitée. Maladie modifiée. Problèmes nouveaux), après avoir souligné « la puissance inégalée » des remèdes de notre temps contre les méningites purulentes.

Mais s'il existe toute une gamme de sulfamides et d'antibiotiques aussi puissants les uns que les autres, les accidents et les risques que pourrait comporter l'emploi de certains n'en font pas moins préférer au praticien tels moyens à tels autres, en fonction de leur efficacité, de leur simplicité d'administration et surtout de leurs moindres inconvénients.

Notre attention est tout particulièrement attirée par l'intérêt d'un sulfamide — la sulfaméthoxypyridazine — dont les résultats dans le traitement de la méningite cérébro-spinale à méningocoques, associés aux avantages qu'ils présente sur d'autres sulfamides, ne cessent de gagner la confiance des praticiens.

CHAPITRE I

LA MENINGITE CEREBRO-SPINALE A MENINGOCOQUES

GÉNÉRALITÉS

Si les épidémies de méningite cérébro-spinale à méningocoques aux Etats-Unis et en Europe appartiennent à l'histoire [épidémie en Suisse en 1805 (décrite par VIEUSSENS), propagée dans l'armée prussienne en 1806 (HUFELAND); épidémie de Sicile en 1808 (BAYLE), de Mayence de 1813 à 1814, de France en 1815 (Grenoble, Pont-à-Mousson, Metz), aux Etats-Unis de 1806 à 1813], il en est tout autrement pour certaines parties du monde (Afrique, Asie) où elles posent de véritables problèmes pour la santé publique.

En effet, en Europe, la méningite cérébro-spinale à méningocoques survient presque toujours d'une manière sporadique, sous forme de cas isolés. Il est rare d'observer de temps à autres des petites poussées épidémiques de quelques cas, groupés dans une collectivité déterminée (caserne, école) et échelonnés à intervalle plus ou moins long. Mais en Afrique (Niger, Nigéria, Soudan, Tchad) et en Asie (Hong-Kong) où le climat est tout particulièrement favorable à l'éclosion de la maladie, où l'hygiène générale est précaire, où la résistance organique des individus est amoindrie, où la répartition de la population est mauvaise et où celle-ci est mouvante (nomades d'Afrique), des épidémies importantes et très meurtrières constituent une préoccupation sérieuse pour certains gouvernements et pour l'Organisation Mondiale de la Santé.

BACTÉRIOLOGIE, ÉTIOLOGIE, SYMPTOMATOLOGIE, ÉVOLUTION ET COMPLICATIONS DE LA MÉNINGITE CÉRÉBRO-SPINALE A MÉNINGOCOQUES

Dans sa forme typique et surtout grâce à son caractère épidémique, le diagnostic de la méningite cérébro-spinale à méningocoques peut souvent être fait cliniquement avant même la ponction lombaire.

I. — AGENT PATHOGÈNE

C'est le méningocoque de Weichselbaum (*Neisseria meningitidis*).

1) Morphologie

— *Dans le pus :* le méningocoque est formé par deux cocci accolés en grain de café, se regardant par leur base et non encapsulés ; ils sont extra ou intra-cellulaires (dans les polynucléaires).

— *Dans les cultures :* cocci non jumelés de forme arrondie, de taille très variable.

— *Coloration :* ils ne se colorent pas par la méthode de Gram.

— *Cultures :* germes fragiles, aérobies stricts, très sensibles à la dessiccation et au froid et rapidement détruits dans le milieu extérieur, hors de l'organisme, ils ne poussent que sur milieux riches (gélose - ascite ou gélose - sang) qu'on ensemence le plus tôt possible après avoir recueilli le liquide. En vingt-quatre ou quarante-huit heures, poussent des colonies arrondies de 1 à 2 mm, de coloration bleutée. Il est important de faire cette culture car elle permet de mettre en évidence les caractères différentiels avec les pseudo-méningocoques : le méningocoque fermente le glucose et le maltose, mais non le lévulose.

2) Pouvoir pathogène

Le méningocoque est peu virulent pour les animaux ; seul le singe peut faire une méningite après l'inoculation intra-rachidienne.

L'homme seul peut être infecté spontanément, il est le seul réservoir de germes.

3) Variétés de méningocoques

Il a été possible de différencier les variétés antigéniques A, B (les plus fréquentes), C et D de méningocoques. Les méthodes d'agglutination, de précipitation et de déviation de complément (Dopter) permettent cette différenciation.

Ces notions, outre leur intérêt doctrinal, avaient, avant la sulfamidothérapie, une importance pratique considérable et ont permis la mise en œuvre d'une sérothérapie spécifique adaptée à la variété microbienne en cause.

II. — ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Les lésions siègent sur les méninges cérébrales et spinales, mais prédominent à la base du cerveau.

Il s'agit d'une réaction inflammatoire aiguë, analogue d'ailleurs à celle observée dans les autres méningites à pyogènes. Cependant, il est remarquable de constater l'électivité de l'atteinte méningée, le tissu nerveux sous-jacent restant à peu près intact :

— méninges molles, épaisses, infiltrées de polynucléaires ;
— espace sous-arachnoïdien empli d'un liquide d'exsudation avec très grande abondance de polynucléaires dont certains contiennent des méningocoques ;
— le tissu nerveux reste presque indemne, caractère différentiel important avec les autres méningites à pyogènes.

III. — PATHOGÉNIE

Le méningocoque siège, d'une manière constante, chez les méningitiques comme chez les porteurs, au niveau des muqueuses du rhino-pharynx qui constituent sa porte d'entrée. Il y provoque — ou non — une rhino-pharyngite. Ce n'est que dans quelques cas, qu'à partir de ce gîte rhino-pharyngé il gagne les espaces sous-arachnoïdiens ou passe dans le sang et détermine une méningite ou une septicémie.

IV. — SYMPTOMATOLOGIE

1) Incubation

La période d'incubation dure de deux à quatre jours, au cours desquels le sujet est en parfaite santé apparente, quelquefois atteint

de rhino-pharyngite, d'un enchifrènement nasal ; « coryza préméningitique » (Netter et Debré).

2) Début

Le début est brutal avec :
— sensation de malaise et frissons ;
— température de 39° à 40° ;
— céphalée intense avec photophobie et parfois vomissements ;
— nuque raide ; signe de Kernig net ; rachialgies.

Si on fait une ponction lombaire :
— le liquide céphalo-rachidien est louche ou même purulent ; parfois clair, mais les examens cytologiques et bactériologiques permettent le diagnostic.

Exceptionnellement, le début est progressif ou, à l'opposé, foudroyant.

Souvent, le début brutal est suivi d'une période de rémission de quelques heures à quelques jours. C'est la rémission dont il faut se méfier.

3) Période d'état

En vingt-quatre à quarante-huit heures est réalisé le tableau de méningite cérébro-spinale constitué par :
— un syndrome méningé ;
— et un syndrome infectieux ;
— la preuve formelle est donnée par la ponction lombaire.

a) Le syndrome méningé :

Il domine le tableau clinique : on en trouve les éléments essentiels, mais il s'individualise par des caractères spéciaux :

- *Absence de trépied :*

La céphalalgie est intense ; mais les vomissements de début ne se renouvellent pas et la diarrhée remplace souvent la constipation.

- *L'importance des contractures douloureuses :*
  — Association d'attitude en chien de fusil et d'opistotonos.
  — Courbature généralisée, rachialgie intense.
  — Contracture musculaire absolue et permanente, mise en évidence par signe de Kernig et signe de Brudzinski.
  — Hyperesthésie cutanée considérable, maximale au niveau des gouttières para-vertébrales.

• *Discrétion des troubles neurologiques et des signes psychiques et vaso-moteurs :*

Il est rare d'observer des crises convulsives généralisées ou bravais-jacksoniennes, sinon quelquefois des soubresauts musculaires, mouvements de mâchonnement, tressaillements de la face et des yeux.

De même, les troubles psychiques se limitent à l'agitation, à un délire nocturne ; mais les facultés intellectuelles sont intactes.

Les réflexes ostéo-tendineux sont abolis ou exagérés.

Souvent, on observe des signes oculaires discrets : inégalité pupillaire, strabisme, légère hyperhermie papillaire à l'examen du fond d'œil.

b) Le syndrome infectieux :

— Pyrexie plus ou moins élevée et instable, en plateau ou à grandes oscillations ; deux de nos malades étaient strictement apyrétiques (*obs. n*^{os} *4* et *7*) ou à peine subfébriles (*obs. n*^{os} *5* et *8*).
— Pouls instable.
— Tension artérielle parfois élevée.
— Arthralgies fugaces, sans gonflement, erratiques.
— Manifestations cutanées :
  — herpès ;
  — érythèmes morbiliformes, scarlatiniformes, éphémères ;
  — les éruptions purpuriques, pétéchiales, si elles existent, signent la bactériémie et ont une grande valeur pour le diagnostic, car elles sont presque pathognomoniques.
— Urines soit rares, soit abondantes avec glycosurie.
— Hyperleucocytose avec polynucléose neutrophile.

c) La ponction lombaire :

La ponction lombaire permet seule d'affirmer le diagnostic.

L'efficacité de la thérapeutique étant en fonction de la date à laquelle elle est instituée, le médecin doit pratiquer d'urgence la ponction lombaire au moindre soupçon clinique.

Le liquide céphalo-rachidien est nettement hypertendu et soit louche, soit opalescent ou franchement purulent avec des polynucléaires (200 à plusieurs milliers par mm^3) en général altérés. Les protéines augmentent et le sucre diminue nettement.

Dans le liquide céphalo-rachidien, la recherche de méningocoque doit se faire par examen direct et par culture.

L'examen direct révèle parfois la présence de méningocoques intra et extra-cellulaires. Mais, le plus souvent, l'examen reste négatif, d'où l'intérêt de recourir à la culture.

• *Culture sur milieu riche* (gélose-ascite, gélose-sang) :

Parfois, la ponction lombaire ramène le liquide céphalo-rachidien clair ou hémorragique. Il faut centrifuger et faire l'examen direct et la culture.

Dans quelques cas très rares, on trouve d'autres germes associés au méningocoque.

4) Evolution

Non traitée, la méningite cérébro-spinale à méningocoques aboutit à la mort dans un grand nombre de cas.

Convenablement traitée, la maladie guérit au contraire presque toujours.

Dès le deuxième ou le troisième jour après l'installation de la thérapeutique, la guérison s'annonce par la sédation des signes généraux et fonctionnels que viennent confirmer les résultats de la ponction lombaire :

— le liquide devient clair ;
— les méningocoques disparaissent ;
— les polynucléaires diminuent de nombre ;
— la glycorrachie remonte progressivement à son taux normal.

Des rechutes peuvent cependant s'observer malgré la thérapeutique moderne ; on trouve généralement à leur origine, un traitement trop tardivement institué ou mal conduit ; elles se traduisent par :

— une élévation de température ;
— une reprise de signes méningés ;
— la présence de méningocoques dans le L.C.R. qui redevient trouble.

V. — COMPLICATIONS

De nombreuses complications émaillaient autrefois l'évolution d'une méningite cérébro-spinale à méningocoques : cloisonnement, souffrance des racines crâniennes et rachidiennes donnant des séquelles graves.

Aujourd'hui, les complications sont d'un ordre différent ; c'est

la généralisation du processus infectieux avec apparition soit d'une septicémie, soit de localisation métastatique du germe telles que arthrites.

a) Cloisonnement méningé :

Il peut être rachidien ou épendymaire.

- *Rachidien :*
  — le liquide céphalo-rachidien est hypertendu ;
  — l'épreuve de Queckensted montre l'obstacle à la circulation liquidienne.

- *Ependymaire :*
  On le soupçonne lorsque s'observent :
  — l'intensité de contractures et de céphalées ;
  — la somnolence entrecoupée de crises d'agitation très vives ;
  — les vomissements répétés ;
  — l'apparition d'une stase papillaire.

b) Lésions radiculaires :

L'inflammation des gaines arachnoïdiennes, des racines des nerfs, entraîne des signes de paralysie de ces nerfs :
— III^{e} ou VI^{e} paires ;
— VIII^{e} paire pouvant donner une surdité définitive ;
— nerf optique ;
— exceptionnellement des racines rachidiennes.

c) Lésions du parenchyme nerveux (rares) :

— Encéphalite suppurée (Nobécourt et Paraf).
— Diplégie ; athétose ; ataxie.
— Altération du parenchyme pouvant être définitive.
— Différents types de méningomyélite.

d) Méningococcémie :

A un moment donné de l'évolution peuvent apparaître :
— soit une arthrite purulente ;
— soit des frissons, une splénomégalie, des éruptions cutanées qui sont les témoins d'une septicémie méningococcique ;
— soit des formes gravissimes de méningococcémie avec atteinte bilatérale surrénalienne (purpura fulminans, type Henoch, syndrome de Waterhouse-Friderichsen) qui associent un pur-

pura ecchymotique à des signes généraux très intenses : frissons, douleurs abdominales avec vomissements, des hémorragies digestives, convulsion évoluant vers le coma et la mort par collapsus dans l'espace de trente-six à quarante-huit heures.

VI. — SÉQUELLES

Même correctement traitée, la méningite cérébro-spinale à méningocoques est une maladie sévère dont la convalescence est longue.

a) Séquelles passagères :

— Accès de céphalée.
— Asthénie intellectuelle et psychique.
— Trouble de mémoire.

Il n'est pas exceptionnel que les céphalées et les troubles de mémoire persistent très longtemps.

b) Séquelles plus graves :

— Atteinte de la I^re^ paire ou surdité par atteinte de la VIII^e^ paire ou par lésions du labyrinthe.

— Beaucoup plus rarement : sclérose cérébrale progressive (Poisseau et Voisin) ou hydrocéphalie externe.

VII. — FORMES CLINIQUES

a) Formes frustes, avec signes méningés discrets.

b) Formes a début progressif, étalé sur plusieurs jours.

c) Formes comateuses : soit coma brutal initial (forme foudroyante »), soit coma plus tardif lié à la méconnaissance de la maladie.

d) Formes septicémiques : soit simple bactériémie révélée par une hémoculture systématiquement pratiquée chez un méningitique, soit tableau de méningococcémie, dans lequel les signes méningés passent souvent au second plan ou sont pratiquement inexistants.

e) Formes du nourrisson : enfant fébrile abattu, somnolent ou au contraire agité, poussant des cris plaintifs. Il existe des troubles digestifs, vomissements, diarrhée. L'apparition possible de symptômes neurologiques est très évocatrice : crise convulsive, trémulation d'un membre, spasmes du visage, strabisme. Il faut rechercher la raideur de la nuque et surtout la tension de la fontanelle (en dehors des cris), mais elle peut manquer s'il y a déshydratation. Au moindre doute, pratiquer la ponction lombaire.

VIII. — DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

1) Au début

— réactions méningées des maladies infectieuses ;
— méningo-typhus ;
— pneumonie ;
— méningite tuberculeuse ;

et chez le nourrisson :

— otite ;
— adénoïdite ;
— gastro-entérite.

2) Etat

— méningite tuberculeuse ;
— hémorragie méningée ;
— méningite purulente d'autre étiologie (la culture de L.C.R. tranche le diagnostic).

CHAPITRE II

LES AGENTS THERAPEUTIQUES : SULFAMETHOXYPYRIDAZINE ET CHLORAMPHENICOL

Le méningocoque est très sensible aux antibiotiques : en particulier, il est sensible et reste sensible aux sulfamides, à la pénicilline, au chloramphénicol.

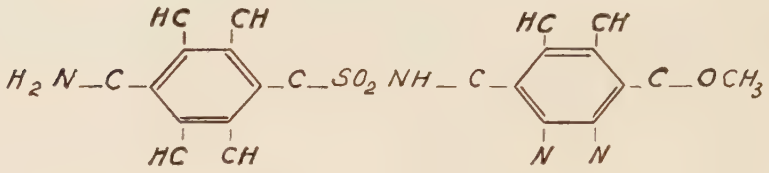
Cependant l'efficacité de ces médicaments dans le traitement de la méningite cérébro-spinale à méningocoques dépend du degré de leur diffusibilité dans les espaces méningés, laquelle est inversement proportionnelle à la taille de leur molécule et varie aussi avec la perméabilité méningée qui n'est pas la même dans les conditions normales et pathologiques ; elle varie également avec les modifications de circulations et de pression de liquide céphalo-rachidien. Elle n'est donc pas une constante de chaque médicament, mais constitue un caractère propre qui, dans certaines limites de variations, définit chacun d'eux.

Le choix de sulfamide et de chloramphénicol répond bien à cet impératif, dans ce traitement.

Parmi les sulfamides, la sulfaméthoxypyridazine a bien fait preuve d'efficacité et de commodité de traitement et n'a pas les inconvénients du chloramphénicol employé à longue échéance ou à doses répétées.

A. — LA SULFAMÉTHOXYPYRIDAZINE

La sulfaméthoxypyridazine a pour formule développée :



Soit une formule brute de :

$$C_{11} H_{12} O_3 N_4 S$$

1) Propriétés physiques

La sulfaméthoxypyridazine a l'aspect d'une poudre cristalline légèrement jaune ; elle n'est pas hygroscopique et possède une saveur très amère ; son point de fusion s'établit à 181°-182° (bloc inst.).

Solubilités à 20° :

— Eau, chloroforme, éther, benzène	pratiquement insoluble
— Ethanol	1 g dans 200 ml env.
— Méthanol	1 g dans 50 ml env.
— Acétone	1 g dans 30 ml env.
— Diméthylformamide	1 g dans 1 ml

2) Propriétés chimiques

a) Formation d'un sel cuivrique :

A 200 mg de produit, ajouter 10 ml de solution 0,1 N d'hydroxyde de sodium et 1 ml de solution à 10 pour 100 de sulfate de cuivre (R) [1] ; il se forme un précipité vert olive.

b) Action du brome :

A 200 mg de produit, ajouter 3 ml d'eau de brome à 0,2 pour 100, agiter et porter une minute au bain-marie bouillant ; l'eau de brome est décolorée et il se produit un trouble blanchâtre.

(1) R = Réactif Codex.

c) Dérivé acétylé :

A 500 mg de produit, ajouter 2 ml d'acide acétique cristallisable et 0,5 ml d'anhydride acétique ; porter au bain-marie à 80° pendant deux à trois minutes : ajouter 10 ml d'eau et laisser cristalliser par refroidissement, filtrer et sécher à 100°-105° à poids constant. Le produit obtenu fond au bloc Köfler à 228°-229°.

3) Pharmacodynamie

ACTIVITE EXPERIMENTALE

a) Activité « in vitro » :

In vitro, la sulfaméthoxypyridazine fait preuve d'une puissante activité antibactérienne. Celle-ci, étudiée selon la technique des dilutions sur agar-agar, s'apparente de près de celle de la sulfadiazine. Le tableau ci-après indique les concentrations inhibitrices de la sulfaméthoxypyridazine à l'égard de différents germes.

Micro-organismes	*Concentrations inhibitrices (en mg par ml)*
Staphylococcus aureus	0,015
Sarcina lutea	0,002
Bacillus subtilis	0,06
Pseudomonas æruginosa	0,25
Escherichia coli	0,12

Y. Chabbert avait particulièrement étudié la sensibilité à la sulfaméthoxypyridazine de 20 souches de méningocoques isolés au Niger en 1961.

EXPÉRIENCE DE Y. CHABBERT

— *Technique :* l'auteur a utilisé la technique des dilutions sériées en gélose.

— *Milieu :* macération de viande 1.000 ml, phosphate disodique 2 g, chlorure de sodium 3 g, glucose 1 g, gélose 15 g ; pH 7,4. Le milieu fondu et ramené à 45°C est additionné de 10 % d'une solution de globules rouges hémolysés de cheval à 20 %.

— *Sulfamides :* les solutions aqueuses de sulfaméthoxypyridazine sont incorporées sous un volume de 2 ml à 18 ml de milieu. La gamme réalisée s'étend de 0,07 à 10 µg/ml.

— *Inoculum :* une émulsion épaisse d'une culture de quarante-huit heures sur gélose-ascite de méningocoques est diluée au 1/10e et au 1/100e en bouillon ordinaire. Ces dilutions sont ensemencées sous forme d'une strie de 5 cm de long avec une pipette Pasteur légèrement rodée et remplie par capillarité.

— *Lecture :* après quarante-huit heures de culture à 37°C sous une atmosphère de 5 % de CO_2, on lit la première concentration qui inhibe complètement la croissance.

— *Résultats :* les résultats donnent l'inhibition complète obtenue après quarante-huit heures de culture.

Toutes les souches sont inhibées par 2,5 µg/ml. La majorité des souches sont inhibées par des concentrations de l'ordre de 0,3-0,6 µg/ml. Les pourcentages cumulés portés en fonction des concentrations minima inhibitrices sur papier logarithmique s'inscrivent sous forme d'une droite dont la valeur 50 correspond à 0,25 µg/ml.

b) Activité « in vivo » :

Les recherches concernant l'activité *in vivo* de la sulfaméthoxypyridazine ont été effectuées chez des souris à qui le médicament a été administré *per os,* soit avant, soit après injection intra-péritonéale d'une dilution de culture microbienne. On s'est adressé, comme germes, au streptocoque, à titre comparatif, des essais entrepris selon un protocole identique avec la sulfadiazine et la sulfamérazine ont révélé que le pouvoir antibactérien de la sulfaméthoxypyridazine est au moins égal à celui de ces deux autres sulfamides.

— *Toxicité :* la toxicité aiguë de la sulfaméthoxypyridazine a été étudiée chez la souris. Selon que le produit est administré par voie sous-cutanée ou buccale, les doses léthales 50 %, calculées par kg de poids corporel, sont respectivement de 1 g et de 2,20 g. La dose léthale 50 %, par voie intra-veineuse, après injection unique, est comprise entre 1 g et 2 g par kg.

— *Diffusion :* l'étude de la circulation de la sulfaméthoxypyridazine dans l'organisme, tant chez l'animal que chez l'homme, met en évidence plusieurs caractéristiques importantes de ce sulfamide :

1° Concentration sanguine de sulfaméthoxypyridazine chez l'homme :

• *Après une dose orale unique de 1 g de produit :*

— 1re	heure	34 mg/l
— 3e	heure	52 »
— 6e	heure	53 »
— 8e	heure	41 »
— 12e	heure	36 »
— 24e	heure	32 »
— 48e	heure	20 »
— 72e	heure	9 »

• *Après une injection intra-musculaire d'une dose unique de 1 g de produit :*

— 1re	heure	31 mg/l
— 2e	heure	42 »
— 24e	heure	29,8 »

• *Après une injection intra-veineuse d'une dose unique : 30 mg par kg de poids corporel chez l'enfant :*

— 1/4	heure	14,1 mg/l
— 1/2	heure	12,6 »
— 1re	heure	12,5 »
— 2e	heure	11 »
— 4e	heure	9,3 »
— 8e	heure	7,8 »
— 12e	heure	6,9 »
— 24e	heure	3,9 »
— 48e	heure	1,5 »

2° La sulfaméthoxypyridazine n'est que très faiblement acétylée dans l'organisme. Chez le lapin, une dose de 300 mg par kg, injectée par voie intra-veineuse, n'est acétylée, six heures plus tard, que dans la proportion de 28 %, alors que, dans les mêmes conditions d'expérience, la sulfaméthazine est acétylée en totalité.

Chez l'homme, après administration d'une dose unique de 1 g, la proportion de dérivé acétylé ne représente que 6 % de la sulfamidémie totale. Cette faible acétylation constitue l'un des importants avantages de la sulfaméthoxypyridazine si l'on considère que les dérivés acétylés, d'une part, sont inactifs, d'autre part, servent d'amorce aux cristallisations dans les voies urinaires.

3° L'excrétion urinaire de la sulfaméthoxypyridazine s'effectue selon un rythme très lent. Chez l'homme, après administration d'une dose unique de 0,50 g, on retrouve dans l'urine le premier jour, 30 % de dose ingérée ; le deuxième jour, 24 % ; le troisième jour, 15 % ; le quatrième jour, 11 % ; le cinquième jour, 10 %, ce qui donne un pourcentage d'élimination cumulée de 30 % le premier jour, de 54 % le deuxième jour, de 69 % le troisième jour, de 80 % le quatrième jour, de 90 % le cinquième jour.

Cette persistance de la sulfamidurie acquiert son plein intérêt en cas d'infection urinaire.

4° L'étude de l'excrétion rénale fait enfin apparaître une remarquable solubilité de la sulfaméthoxypyridazine dans les urines. En effet, l'administration au chien de doses cinq à dix fois supérieures aux doses thérapeutiques ne provoque pas de cristallurie, bien que la teneur des urines en sulfamide soit alors très élevée.

5° Passage de la sulfaméthoxypyridazine dans le liquide céphalo-rachidien.

D'après l'expérience de Y. CHABBERT, pratiquée chez 11 sujets à qui on injecte par voie intra-musculaire une dose unique de 2 g à 2,50 g de produit, la moyenne de concentration est de :

— 43 µg/ml après 12 heures
— 29,7 µg/ml après 24 heures
— 14,3 µg/ml après 36 heures
— 8,8 µg/ml après 72 heures

William BOGER a étudié la concentration de sulfaméthoxypyridazine dans le liquide céphalo-rachidien chez 47 malades à qui on donne une dose orale unique de 2 g de produit. Les résultats se retrouvent dans le tableau ci-contre :

Diffusion de la sulfaméthoxypyridazine
dans le liquide céphalo-rachidien après l'administration d'une dose orale de 2 g
Schéma thérapeutique couramment appliqué

2 HEURES APRÈS ADMINISTRATION (*mg/100 ml*)			4 HEURES APRÈS ADMINISTRATION (*mg/100 ml*)			6 HEURES APRÈS ADMINISTRATION (*mg/100 ml*)			12 HEURES APRÈS ADMINISTRATION (*mg/100 ml*)			24 HEURES APRÈS ADMINISTRATION (*mg/100 ml*)		
M	libre	total	M	libre	total	M	libre	total	M	libre	total	M	libre	total
1	0,12	0,16	10	< 0,10	< 0,10	18	0,88	0,94	28	0,61	0,67	38	0,43	0,45
2	< 0,10	< 0,10	11	< 0,10	< 0,10	19	0,32	0,32	29	0,20	0,21	39	0,30	0,30
3	< 0,10	< 0,10	12	0,11	0,12	20	0,13	0,10	30	0,30	0,24	40	0,24	0,24
4	< 0,10	< 0,10	13	< 0,10	< 0,10	21	0,15	0,16	31	0,20	0,20	41	1,41	1,67
5	< 0,10	< 0,10	14	< 0,10	< 0,10	22	0,18	0,18	32	0,11	0,12	42	0,20	0,23
6	< 0,10	< 0,10	15	< 0,10	< 0,10	23	0,17	0,10	33	0,25	0,25	43	0,50	0,52
7	< 0,10	< 0,10	16	0,40	0,43	24	< 0,10	< 0,10	34	0,10	0,12	44	0,33	0,32
8	0,20	0,20	17	0,37	0,39	25	< 0,10	< 0,10	35	0,33	0,32	45	0,41	0,43
9	0,19	0,10				26	0,10	0,10	36	0,11	0,12	46	0,22	0,22
						27	< 0,10	< 0,10	37	0,38	0,39	47	0,22	0,21
Moyenne concentration	0,11	0,12		0,17	0,18		0,22	0,23		0,26	0,27		0,43	0,46

— *Présentation :* la sulfaméthoxypyridazine, commercialisée en France sous le nom de Sultirène, est présentée en :

— *comprimés* dosés à 250 mg (flacons de 20);

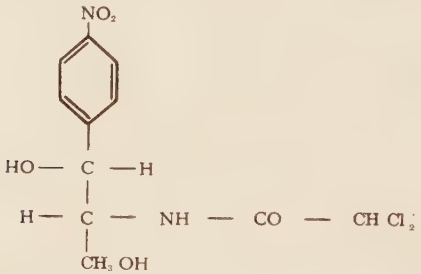
— *suspension buvable* dosée à 2 pour 100 (flacons de 125 ml);

— *soluté injectable,* ampoules de 2 ml dosées à 500 mg (boîtes de 10).

— *Tolérance :* généralement satisfaisante tant par voie buccale ou parentérale que localement., la sulfaméthoxypyridazine est généralement bien supportée par le tube digestif et le tractus urinaire. Il conviendra néanmoins, comme au cours de toute sulfamidothérapie, d'assurer une diurèse élevée en faisant ingérer au malade une quantité abondante de liquide. Et en raison de la forte alcalinité de ses solutions, la sulfaméthoxypyridazine ne doit jamais être injectée par voie intra-rachidienne.

B. — LE CHLORAMPHÉNICOL

Le chloramphénicol a pour formule développée :



Soit une formule brute de : $C_{11}H_{12}O_5N_2C_{12}$

1) Origine, propriétés

Le chloramphénicol est produit actuellement par synthèse. Il est stable. Son activité est conservée après ébullition, Sa solubilité est faible : 2,50 mg par cm^3 à 25°.

2) Diffusion

La diffusion dans l'organisme est rapide, généralisée et persiste pendant plusieurs heures après la prise d'une dose unique,

a) Par voie buccale :

Pour une dose de 50 mg/kg de chloramphénicol, on retrouve dans le sang :

— dans les premières heures : de 15 à 30 γ/cm^3 de produit avec le maximum à la quatrième heure ;
— huitième heure : concentration supérieure à 6-8 γ/cm^3 sont encore retrouvés.

Pour une dose de 100 mg/kg, des taux de 25 γ/cm^3 sont maintenus de la deuxième heure à la huitième heure, et des taux appréciables sont encore retrouvés à la vingt-quatrième heure.

b) Par voie intra-musculaire :

L'élévation du taux sanguin est rapidement obtenue (demi-heure), mais le niveau maximum obtenu est plus faible à dose égale que par voie buccale :

— une demi-heure après l'injection, une concentration de 11 γ/cm^3 est obtenue, pour une dose de 60 mg/kg ;
— à la deuxième heure, on en retrouve plus de 2 γ/cm^3.

Roy, à des doses oscillant entre 80 et 175 mg/kg, note que les taux sanguins ne s'élèvent pas plus de 40 γ/cm^3.

c) Par voie veineuse :

Pour une dose de 19 mg/kg, on retrouve dans le sang :
— après quinze minutes : 17 γ/cm^3 ;
— après quatre à six heures : 1 γ/cm^3.

3) Diffusion dans le liquide céphalo-rachidien

Le passage se fait d'une manière satisfaisante à travers une méninge normale. Il serait un peu supérieur en cas de méninge enflammée.

Ross, en 1949, ainsi que des constatations ultérieures, estimaient le taux de passage rachidien du chloramphénicol égal à 30 à 50 pour 100 du taux sanguin.

Il existe toutefois un taux minimum sanguin au-dessous duquel le passage rachidien est quasiment nul.

Le taux minimum à obtenir dans le sang est d'environ 10 γ/cm^3 (Roy). Pour obtenir une activité certaine, des taux sanguins de 20 à 40 γ/cm^3 doivent être réalisés, on peut les obtenir avec des doses de 50 à 100 mg/kg de chloramphénicol par la bouche.

Par voie intra-musculaire, Raulline obtient chez des enfants, à la dose de 100 mg/kg en deux fois, des concentrations rachidiennes de 5 γ/cm^3 à la première heure, 3 γ/cm^3 à la quatrième heure, 2 γ/cm^3 à la huitième heure et à 0 à la dixième heure.

4) Activité antibactérienne

L'activité du chloramphénicol est particulièrement marquée sur les bacilles Gram négatif, mais s'étend à la plupart des germes Gram positif ou négatif.

Sensibilité de *Neisseria* intra-cellulaire au chloramphénicol (doses inhibitrices)

Sensibilités limites (en µg/cm³)	*Sensibilité de la majorité des souches*	*Effets thérapeutiques moyens*
0,78 - 6,25	1,50	±

L'apparition de résistance microbienne acquise au chloramphénicol est très rare. Mais il existe souvent une résistance croisée naturelle entre le chloramphénicol d'une part, auréomycine et terramycine d'autre part.

Le chloramphénicol est surtout bactériostatique, d'où la possibilité de rechutes dont il faut tenir compte en pratique.

5) Elimination

L'élimination se fait par les voies rénales ou hépatiques :

a) L'élimination par la bile est faible (2,7 pour 100) de dose ingérée, dont 0,14 pour 100 sous forme active.

b) L'élimination rénale est très importante : dans les vingt-quatre heures qui suivent l'absorption de produit, on retrouve dans les urines 81,70 pour 100 de la quantité ingérée dont 6,15 pour 100 sous la forme bactériologiquement active.

6) Accidents provoqués par le chloramphénicol

Il est à noter que, chez l'homme, il existe une toxicité chronique sanguine, paradoxale par rapport à l'animal, qui supporte longtemps des doses fortes sans présenter d'accidents de ce genre.

Ces accidents provoqués peuvent être ainsi classés :

a) Phénomènes dits toxiques :

Réactions gastro-intestinales :
— anorexie ;
— nausée, parfois vomissements ;
— douleurs abdominales avec céphalée et diarrhée.

Troubles sanguins :
— anémie modérée normochrome, leucopénie ;
— on a signalé des accidents très graves, mais rares : agranulocytose ; anémie aplastique.

b) Phénomènes dits d'intolérance :

Accidents rattachés à l'allergie (assez rares) :
— érythèmes variés, œdème angioneurotique ;
— urticaire, prurit, éosinophilie sanguine ou même véritable choc anaphylactique.

c) Accidents de bactériolyse :

Accidents rattachés à une lyse bactérienne brutale et massive avec libération d'endotoxine neurotrope (au cours de traitement de la fièvre typhoïde par des doses de charge autrefois).

d) Accidents de déséquilibre bactérien :

Ils sont moins fréquents et moins graves que ceux causés par des tétracyclines :
— désodorisation des selles, stéatorrhée parfois ;
— glossite, langue noire ;
— vaginite ;
— infection à *Candidas*.

La possibilité de la survenue de ces accidents entraîne une surveillance rigoureuse, surtout au point de vue sanguin, du malade qu'on traite avec ce produit.

7) Différents produits

Chloramphénicol pur :
— comprimés par voie buccale dosés à 0,25 g.

Palmitate de chloramphénicol :
— poudre aromatisée de chloramphénicol utilisée chez les enfants.

Forme injectable intra-musculaire :
— ampoules de 2 ml contenant 0,50 g de chloramphénicol en suspension huileuse.

Hémisuccinate sodique de chloramphénicol (Solnicol) :
— flacon renfermant 1 g d'hémisuccinate sodique de chloramphénicol lyophilisé, poids correspondant à 0,72 g de chloramphénicol, pour injections intra-musculaire ou intra-veineuse ou pour perfusion intra-veineuse.

CHAPITRE III

OBSERVATIONS DE 19 CAS DE M.C.S. CONDUITE DU TRAITEMENT

Nous rapportons ci-après, les observations de 19 malades atteints de méningite cérébro-spinale et traités dans le Service des Maladies Infectieuses du Val-de-Grâce. La thérapeutique proprement anti-infectieuse a consisté dans l'association de sulfaméthoxypyridazine et de chloramphénicol. Dans un cas, la sulfaméthoxypyridazine a été associée à la pénicilline et à la streptomycine, et dans un cas, seule la sulfaméthoxypyridazine a été utilisée.

OBSERVATION N° 1

Enfant de quatre ans et demi, entré le 15 décembre 1961 pour syndrome infectieux avec fièvre à 40°1 et légère raideur de la nuque.

La ponction lombaire pratiquée à l'entrée montre :

— L.C.R. clair, eau de roche.

— Examen direct : absence de germe. 65 éléments blancs/mm³ qui sont tous des polynucléaires et dont la plupart sont altérés.

— Culture après quarante-huit heures : présence de méningocoques.

— Antibiogramme : germes sensibles à la pénicilline et aux sulfamides (à la sulfaméthoxypyridazine comme aux autres sulfamides).

Traitement (aussitôt après la ponction lombaire) :

— Sulfaméthoxypyridazine en injection I.M. = 1 g.

— Hémisuccinate de l'acétonide de triamcinolone en injection I.M. = 20 mg.

— Streptomycine = 0,50 g
— Pénicilline = 1 million d'unités
} en injection I.M.

Le deuxième jour, la température descend à 36°9 le matin et 37°1 le soir.

Traitement :

— Sulfaméthoxypyridazine en injection I.M. = 1 g.

— Triamcinolone en injection I.M. = 10 mg.

— Pénicilline = 1 million d'unités
— Streptomycine = 0,50 g
} en injection I.M.

Le troisième jour :

Traitement :

— Sulfaméthoxypyridazine en injection I.M. = 0,75 g.
— Triamcinolone en injection I.M. = 10 mg.
— Pénicilline = 1 million d'unités en injection I.M.

Le quatrième jour :

Traitement :

— Sulfaméthoxypyridazine *per os* = 0,75 g.
— Triamcinolone en injection I.M. = 20 mg.
— Pénicilline en injection I.M. = 1 million d'unités.

Après le quatrième jour :

Traitement :

— Sulfaméthoxypyridazine *per os* = 0,50 g.
— Triamcinolone en injection I.M. = 8 et 4 mg.
— Pénicilline en injection I.M. = 1 million d'unités.

La guérison clinique et biologique est totale au bout de six jours de traitement. Le L.C.R. est bactériologiquement stérile avec cytologie et éléments normaux.

OBSERVATION N° 2

W... Pierre, vingt ans, entré dans le Service le 3 février 1962 pour état fébrile à 39°2 avec fatigue générale et céphalée frontale intense.

Début le 2 février 1962 par céphalée violente, vomissements, douleur dans la fosse iliaque gauche, avec température à 39°9 et raideur de la nuque.

L'examen à l'entrée montre :

— raideur de la nuque ;
— signe de Kernig +++ ;
— température à 39°2 ;
— pas de signes hémorragiques ;
— T.A. : 11-7.

La ponction lombaire montre :

— L.C.R. louche avec :
  — 8.000 globules blancs dont 92 % de polynucléaires ; 8 % de cellules histiocytaires ;
  — albumine : 2,50 g ;
  — sucre : 0,82 g ;
  — chlorures : 7,15 g.
— Absence de germe à l'examen direct.

Prélèvement de gorge : absence de méningocoque.

Conclusion : méningite aiguë purulente. Le germe n'a pu être mis en évidence, mais en raison du contexte épidémique, il est très probable qu'il s'agit de méningocoque.

Traitement (aussitôt après la ponction lombaire) :

— Sulfaméthoxypyridazine en injection I.V. = 1 g.
— Sulfaméthoxypyridazine en injection I.M. = 1 g.

Le deuxième jour, la température descend à 37°7 le matin et à 37°9 le soir. L'état général est très amélioré, la raideur méningée diminue de beaucoup.

Traitement :

— Sulfaméthoxypyridazine en injection I.V. = 1 g.

— Sulfaméthoxypyridazine en injection I.M. = 1 g.

Le troisième jour, la température revient à la normale, la raideur méningée reste très discrète.

Traitement :

— Sulfaméthoxypyridazine *per os* = 1 g.

Le quatrième jour, la guérison clinique est obtenue.

On continue le traitement par la sulfaméthoxypyridazine *per os* à la dose de 1 g par jour.

Le cinquième jour, la ponction lombaire montre :

— L.C.R. clair avec cytologie et éléments normaux.

Le malade est totalement guéri, sans séquelle, et sort de l'hôpital le huitième jour.

OBSERVATION N° 3

M. A..., vingt-deux ans, est entré dans le Service le 9 mars 1962 pour syndrome méningé.

Début vers le 4 mars 1962 par :

— céphalée ;

— douleur au rachis dorsal et dans les membres.

S'est porté consultant le 9 mars 1962, hospitalisation le jour même.

A l'entrée :

— état subcomateux ;

— signes méningés majeurs ;

— température à 39°3.

La ponction lombaire montre :

— L.C.R. purulent ;

— éléments : 100 % de polynucléaires altérés ;

— présence de méningocoques intra et extra-cellulaires ;

— albumine : 1,70 g/litre.

Traitement (aussitôt après la ponction lombaire) :

— Sulfaméthoxypyridazine en injection I.V. = 1 g.

— Chloramphénicol en injection I.M. = 2 g.

— Triamcinolone en injection I.M. = 20 mg.

L'évolution est très favorable par le traitement. On maintient les injections médicamenteuses jusqu'au troisième jour. Puis, on poursuit par voie orale les mêmes médicaments jusqu'à la guérison.

Au troisième jour :

— la température est normale ;

— le L.C.R. est clair, stérile et entièrement normal.

Le malade est complètement guéri, sans séquelle, au bout de sept jours de traitement avec des doses totales de :

— Sulfaméthoxypyridazine pendant sept jours = 5,50 g.
— Chloramphénicol pendant deux jours = 4 g.
— Triamcinolone pendant six jours = 84 mg.

OBSERVATION N° 4

B... G..., d'origine musulmane, âgé de vingt-trois ans, est entré dans le Service le 31 mai 1962 pour méningite cérébro-spinale à méningocoques survenue au décours d'une vaccination au TAB.D.T. et ayant débuté le 23 mai 1962.

La ponction lombaire pratiquée à l'Hôpital de Versailles, le 24 mai 1962, avait montré :

— L.C.R. purulent.
— Présence de méningocoques.

Le malade avait été traité par :

— Sulfaméthoxypyridazine.
— Chloramphénicol.
— Pénicilline.

Evacué sur l'Hôpital du Val-de-Grâce par suite de l'état d'agitation, le malade présente à l'entrée :

— Un léger état d'excitation.
— Température à 37°2.

Par ailleurs, tout est normal.

La ponction lombaire faite à l'entrée montre :

— L.C.R. clair.
— Absence de germe à l'examen direct.
— Cytologie sub-normale.

Le relais thérapeutique est repris à la sulfaméthoxypyridazine seule à la dose de 1 g par jour, par voie orale, en attendant le résultat de la culture.

Deux jours après, la culture négative confirme la guérison.

Le malade sort de l'hôpital au troisième jour, complètement guéri, sans séquelle.

OBSERVATION N° 5

M... R..., âgé de dix-neuf ans et demi, est entré dans le Service le 9 décembre 1962 pour syndrome méningé.

Le 8 décembre 1962 au soir :

— Quelques céphalées.

Le 9 décembre 1962 :

— Céphalées intenses.
— Raideur.
— Eléments purpuriques sur abdomen et membres.
— Température : 37°8.

A l'entrée, le 9 décembre 1962, vers 17 heures :

— Etat subcomateux.
— Syndrome méningé.
— Purpura modéré.

La ponction lombaire montre :

— L.C.R. purulent avec 98 % de polynucléaires peu altérés.
— Absence de germe à l'examen direct.
— Culture : présence de méningocoques.

Traitement (aussitôt après la ponction lombaire) :

— Sulfaméthoxypyridazine en injection I.V. = 1 g.
— Chloramphénicol en injection I.M. = 2 g.
— Prednisone *per os* = 10 mg.

Le deuxième jour :

— Amélioration nette.
— La céphalée persiste.
— Raideur.
— Température à 37°7.
— Pas de nouveaux éléments purpuriques.

On continue le traitement du premier jour.

Le troisième jour :

— Température normale.
— Raideur discrète.

Traitement :

— Sulfaméthoxypyridazine en injection I.M. = 1 g.
— Chloramphénicol en injection I.M. = 2 g.
— Prednisone *per os* = 10 mg.

Le quatrième jour :

— La guérison clinique est obtenue.

Traitement :

— Sulfaméthoxypyridazine *per os* = 1 g.
— Chloramphénicol *per os* = 2 g.
— Prednisone *per os* = 10 mg.

Le cinquième jour, la ponction lombaire montre :

— L.C.R. clair, stérile, entièrement normal.

On continue le traitement par la sulfaméthoxypyridazine seule à raison de 1 g par jour, par voie orale.

Le huitième jour :

Le malade est complètement guéri, sans séquelle et sort de l'hôpital.

OBSERVATION N° 6

M. D... D..., âgé de vingt et un ans, est entré dans le Service le 10 décembre 1962 pour pyrexie aiguë.

A l'entrée, le malade présente :

— Céphalée.

— Vomissement.
— Raideur peu intense.
— Kernig modéré.
— Température à 39°1.
— Pouls accéléré régulier.
— T.A. : 12-8.

La ponction lombaire pratiquée à l'entrée montre :
— L.C.R. purulent avec de très nombreux polynucléaires dont 50 % sont altérés.
— Examen direct : présence de méningocoques.

Traitement (mis en œuvre après la ponction lombaire) :
— Sulfaméthoxypyridazine en injection I.V. = 1 g.
— Chloramphénicol en injection I.M. = 2 g.

L'évolution est particulièrement favorable par le traitement.

Le deuxième jour :
— Pas de céphalée.
— Pas de vomissement.
— Température normale.
— Pas de raideur.

La guérison clinique est obtenue. Mais on continue les mêmes doses thérapeutiques que pour le premier jour.

Le troisième jour :

La ponction lombaire de contrôle a été faite et a montré que le L.C.R. était clair, stérile, entièrement normal.

On donne encore de la sulfaméthoxypyridazine et du chloramphénicol par voie générale.

Les cinq derniers jours :

On continue le traitement uniquement par la sulfaméthoxypyridazine *per os* à raison de 1 g par jour.

Le malade est complètement guéri, sans séquelle, au bout de huit jours de traitement avec des doses totales de :
— Sulfaméthoxypyridazine pendant huit jours = 8 g.
— Chloramphénicol pendant deux jours = 4 g.

OBSERVATION N° 7

M. L... B..., vingt ans, est entré dans le Service le 23 janvier 1963 pour syndrome méningé.
— Angine depuis trois jours traitée par pénicilline.
— Le 22 janvier 1963 : céphalée intense.
— Le 23 janvier 1963 : algies diffuses, céphalée, arthralgies, mais température à 37°.

A l'entrée dans le Service :
— Sujet hyposthénique, apyrétique.
— Lèvres sèches, fuligineuses.

— Gorge très rouge.
— Taches purpuriques.
— Signes méningés majeurs.

La ponction lombaire montre :
— Liquide très purulent avec innombrables polynucléaires dont 20 % environ sont altérés.
— Examen direct : présence de méningocoques.

Traitement (mis en œuvre aussitôt après la ponction lombaire) :
— Sulfaméthoxypyridazine en injection I.V. = 1 g.
— Sulfaméthoxypyridazine en injection I.M. = 1 g.
— Chloramphénicol en injection I.M. = 2 g.

Le deuxième jour :
— Nette amélioration.
— Pas de nouveaux éléments purpuriques.

On continue le même traitement que pour le premier jour.

Le troisième jour :
— Pas de raideur.
— Pas de céphalée.

La ponction lombaire de contrôle faite ce jour montre :
— L.C.R. eau de riz, stérile, mais contient de nombreux polynucléaires non altérés.

On continue le traitement par sulfaméthoxypyridazine et le chloramphénicol par voies orales.

Après le sixième jour, on arrête le chloramphénicol pour poursuivre le traitement uniquement par la sulfaméthoxypyridazine *per os* à raison de 2 g par jour jusqu'à la guérison totale (huit jours).

Au septième jour, la deuxième ponction lombaire de contrôle montre que le L.C.R. est clair, stérile, entièrement normal.

Le malade, complètement guéri, sans séquelle, sort de l'hôpital le neuvième jour.

OBSERVATION N° 8

R... M..., vingt-six ans, entré dans le Service le 6 février 1963 pour vomissements, photophobie, céphalée, petite excitation psychique et fièvre à 39°5.

— Début le 5 février 1963 par fièvre, courbatures, céphalées.

— Le 6 février 1963, exacerbation des signes : céphalée intense, vomissements répétés.

A l'entrée :
— Température à 37°8.
— Obnubilation.
— Quelques douleurs articulaires.
— Raideur méningée modérée.
— Eléments purpuriques à proximité des articulations.
— Gorge : piqueté hémorragique sur le voile.

La ponction lombaire montre :
— Liquide purulent avec des éléments à prédominance polynucléaire.
— Examen direct : absence de germe.
— Culture : présence de *Neisseria intra-cellularis,* groupe B.

Traitement (aussitôt après la ponction lombaire) :
— Sulfaméthoxypyridazine en injection I.V. = 1 g.
— Sulfaméthoxypyridazine en injection I.M. = 1 g.
— Chloramphénicol en injection I.M. = 2 g.
— Triamcinolone en injection I.M. = 20 mg.

Le deuxième jour :
— Nette amélioration.
— Température normale.
— Raideur.

On continue le même traitement que pour le premier jour.

Le troisième jour :
— Raideur très discrète.

Le traitement est le même que précédemment.

Le quatrième jour :
— Guérison clinique.

Traitement per os par :
— Sulfaméthoxypyridazine = 2 g.
— Chloramphénicol = 2 g.
— Triamcinolone = 10 mg.

Le cinquième jour, la ponction lombaire de contrôle montre :
— L.C.R. clair, stérile, entièrement normal.

On donne le même traitement que pour le quatrième jour.

Les deux derniers jours suivants :
— On donne simplement de la sulfaméthoxypyridazine *per os* à raison de 1 g par jour.

Le malade, complètement guéri, sans séquelle, sort de l'hôpital le huitième jour.

OBSERVATION N° 9

B... M..., vingt ans, entré dans le Service le 8 février 1963 pour état pseudo-grippal.

Le 7 février 1963 :
— Etat infectieux pseudo-grippal avec fièvre à 38°.

Le 8 février 1963 :
— Etat relativement bon.
— Mais à midi, température à 39° et une céphalée intense.
— A 15 heures : hospitalisation dans un état d'agitation avec obnubilation et photophobie.

A l'entrée, l'examen a décelé :

— Raideur de la nuque.

Voile rouge avec piquetés plus sombres.

La ponction lombaire montre :

— Liquide purulent avec : 88 éléments par mm^3 dont 50 % de polynucléaires, 25 % de lymphocytes, 25 % de macrophages.

— Albumine : 0,40 g/l.

— Examen direct : absence de germe.

— Culture : présence de méningocoques.

Traitement (mis en œuvre après la ponction lombaire) :

— Sulfaméthoxypyridazine en injection I.V. = 1 g.

— Chloramphénicol en injection I.M. = 2 g.

Vers 16 heures :

— Apparition de purpura.

Le deuxième jour :

— Amélioration thermique de l'état de conscience.

— Pas de nouvel élément purpurique.

Le troisième jour :

— Evolution toujours favorable par le traitement.

Le traitement est le même que pour les premiers jours.

Le quatrième jour :

— Guérison clinique totale.

Traitement per os par :

— Sulfaméthoxypyridazine = 1 g.

— Chloramphénicol = 2 g.

Le cinquième jour :

La ponction lombaire de contrôle faite ce jour montre que le L.C.R. est clair, stérile (résultat de culture négatif) et entièrement normal.

Le traitement se poursuit par la sulfaméthoxypyridazine *per os* seule à raison de 1 g par jour jusqu'au septième jour.

Le malade, complètement guéri, sans séquelle, sort de l'hôpital le huitième jour.

OBSERVATION N° 10

H... Ch..., vingt et un ans, entré dans le Service le 13 février 1963 pour méningite cérébro-spinale.

Début apparent depuis deux jours par céphalée, vomissements, photophobie, pyrexie à 38°.

A l'entrée, le malade présente :

— Obnubilation.

— Agitation.

— Céphalée intense.

— Photophobie.

— Raideur de la nuque.

— Kernig +++.
— Bradycinésie oculaire avec parésie dans le regard latéral externe droit, pas de déficit moteur périphérique.

La ponction lombaire montre :
— L.C.R. franchement purulent.
— Examen direct : présence de méningocoques.

Traitement (après la ponction lombaire) :
— Sulfaméthoxypyridazine en injection I.V. = 1 g.
— Sulfaméthoxypyridazine en injection I.M. = 1 g.
— Le chloramphénicol en injection I.M. = 2 g.
— Triamcinolone en injection I.M. = 20 mg.

A 12 heures :
— Apparition de plaques purpuriques au niveau des articulations.
— T.A. : 11-6.

Le deuxième jour :
— Etat un peu stationnaire.

Le traitement est le même que pour le premier jour.

Le troisième jour :
— Nette amélioration.
— Disparition d'agitation et de l'obnubilation.
— Motricité oculaire normale.
— Purpura para-articulaire franc.
— T.A. : 12-8.

Le traitement est le même que pour les deux premiers jours.

Le quatrième jour :
— L'évolution est toujours favorable par le traitement.

Le traitement se poursuit par voie orale de :
— Sulfaméthoxypyridazine = 2 g.
— Chloramphénicol = 2 g.
— Triamcinolone = 16 mg.

Le cinquième jour :
— Guérison clinique.

Le traitement est le même que pour le quatrième jour.

La ponction lombaire de contrôle montre :
— L.C.R. clair, stérile, parfaitement normal.

Pour les trois dernières jours suivants, le traitement se poursuit par la sulfaméthoxypyridazine *pers os* seule à raison de 1 g par jour.

Le malade, complètement guéri, sans séquelle, sort de l'hôpital le huitième jour.

OBSERVATION N° 11

L... R..., vingt ans, entré dans le Service le 21 mars 1963 pour syndrome méningé.

Depuis le 20 mars 1963, au soir :
— Céphalées violentes.
— Frisson, état nauséeux.

Le 21 mars 1963, à 10 heures :
— Perte de connaissance.

A l'entrée, vers 11 h 30 :
— Coma.
— Agitation.
— Signes méningés prononcés.
— Pas de purpura.

La ponction lombaire montre :
— L.C.R. franchement purulent.
— Examen direct : présence de méningocoques intra et extra-cellulaires.

Traitement (après la ponction lombaire) :
— Sulfaméthoxypyridazine en injection I.V. = 1 g.
— Sulfaméthoxypyridazine en injection I.M. = 2 g.
— Chloramphénicol en injection I.M. = 2 g.
— Triamcinolone en injection I.M. = 20 mg.

Vers 16 heures :
— Le malade sort du coma.

Le deuxième jour :
— Malade conscient.
— Signes méningés nets.
— Pas de troubles sensitivo-moteurs.
— Petite albuminurie.

Le traitement est le même que pour le premier jour, mais seulement la dose de sulfaméthoxypyridazine se ramène à 2 g au total.

Le troisième jour :
— L'évolution est très favorable.
— Pas de signes méningés.

Le traitement se poursuit seulement par la sulfaméthoxypyridazine *per os* à la dose de 2 g par jour.

Le quatrième jour, la ponction lombaire montre :
— L.C.R. clair, stérile et entièrement normal.

Pour les quatre derniers jours, on continue le traitement par 1 g, 0,75 g, 0,75 g, 0,50 g de sulfaméthoxypyridazine *per os* seule.

Le malade, complètement guéri, sans séquelle, sort de l'hôpital le huitième jour.

OBSERVATION N° 12

J... M..., vingt ans, entré dans le Service le 10 avril 1963 pour syndrome méningé aigu.

Le 9 avril 1963 :
— Pyrexie d'apparition brutale à 39°8.

— Gorge rouge, céphalée.
— Raideur de la nuque.
— Douleurs lombaires.

A l'entrée, le 10 avril 1963 :
— Température à 37°3.
— Pas de signe méningé.
— Rash de placards érythémateux non purpuriques.

A 15 heures :
— Céphalées, vomissements.
— Somnolence.
— Fièvre à 39°3.
— Raideur méningée.
— Kernig ++.
— Absence de troubles neurologiques.

La ponction lombaire montre :
— L.C.R. purulent avec nombreux polynucléaires altérés.
— Examen direct : présence de rares germes à morphologie *Neisseria.*

Examen du fond d'œil :
— Flou des bords papillaires.

Traitement (après la ponction lombaire) :
— Sulfaméthoxypyridazine en injection I.V. = 1 g.
— Sulfaméthoxypyridazine en injection I.M. = 2 g.
— Chloramphénicol en injection I.M. = 1,50 g.
— Triamcinolone en injection I.M. = 20 mg.

Le deuxième jour :
— L'évolution est très favorable.
— Le traitement est le même que pour le premier jour.

Le troisième jour :
— Température normale.

Traitement :
— Sulfaméthoxypyridazine en injection I.M. = 1 g.
— Chloramphénicol en injection I.M. = 1,50 g.
— Triamcinolone en injection I.M. = 20 mg.

Le quatrième jour :
— Guérison clinique.

Ponction lombaire de contrôle :
— L.C.R. clair, stérile, entièrement normal.

Traitement :
— Sulfaméthoxypyridazine *per os* = 2 g.
— Triamcinolone *per os* = 10 mg.

Pour les trois derniers jours suivants :

Traitement :
— Sulfaméthoxypyridazine *per os* seule = 1 g, 0,75 g, 0,75 g.

Le malade, complètement guéri, sans séquelle, sort de l'hôpital le huitième jour.

OBSERVATION N° 13

D... P..., trente-quatre ans, entré dans le Service le 18 avril 1963 pour méningite cérébro-spinale.

Ethylique avéré. A déjà eu une crise de *delirium tremens* en Indochine. Transéaté dans le Service par le Service de Neurologie où il est entré dans la nuit du 16 avril 1963 pour état subcomateux avec agitation et désorientation dont le début remonterait à huit jours avec céphalée, vomissement et fièvre à 39°. Traité pendant deux jours comme un état de prédélirium sans résultat jusqu'à constatation de :

— Température à 39°.
— Syndrome méningé typique.

La ponction lombaire avait montré :

— L.C.R. louche.
— Examen direct : présence de méningocoques.

Traitement au Service de Neurologie :

— Pénicilline = 1 million
— Streptomycine = 1 g
} en injection I.M.
pendant quarante-huit heures.

A l'entrée, dans le Service des Maladies Infectieuses :

— Confusion.
— Désorientation.
— Température à 38°2.
— Pouls : 108 par minute.
— T.A. : 15-9.
— Syndrome méningé avec raideur de la nuque.
— Pas de purpura.
— Hépatomégalie ferme à 2 T.D.
— Pas de splénomégalie.

Traitement d'emblée par :

— Sulfaméthoxypyridazine par voie I.V. = 1 g.
— Sulfaméthoxypyridazine par voie I.M. = 1 g.
— Chloramphénicol par voie I.M. = 2 g.
— Equanil en injection I.M.

Le deuxième jour :

— La température descend à 37°7.
— Légère amélioration de l'état intellectuel.
— Raideur.

On continue le même traitement que pour le premier jour.

Le troisième jour :

— L'évolution est toujours favorable et la pyrexie baisse progressivement, ainsi que l'état général s'améliore.

Le traitement est le même que pour les deux premiers jours.

Le quatrième jour :

— Température à 37°7.

— Pas de raideur.
— Pas de troubles intellectuels.

Traitement :
— Sulfaméthoxypyridazine *per os* = 2 g.
— Chloramphénicol *per os* = 2 g.

Le cinquième jour :
— Etat à peu près pareil à celui du quatrième jour.

La ponction lombaire de contrôle montre :
— L.C.R. hématique contenant : 172 éléments blancs/mm³ avec 60 % de polynucléaires altérés, 30 % de lymphocytes, 240 hématies
— Examen direct : pas de germe.
— Culture négative.
— Albumine : 0,30 g/l.
— Sucre : 0,65 g/l.

Traitement :
— Sulfaméthoxypyridazine *per os* = 2 g.
— Chloramphénicol *per os* = 2 g.
— Equanil en injection I.M.

Les sixième, septième, huitième jours :
— Evolution toujours progressivement favorable.
— Apyrexie au huitième jour.

On continue le même traitement que pour le cinquième jour et, en plus, on introduit dans la thérapeutique des vitamines de groupe B (B1, B6 et B12).

Le neuvième jour :
— Guérison clinique.

La ponction lombaire de contrôle montre :
— L.C.R. clair, stérile, parfaitement normal.

Après le onzième jour : on arrête le traitement anti-infectieux, mais on continue l'administration des vitamines de groupe B jusqu'au dix-huitième jour.

L'électro-encéphalogramme fait le douzième jour n'a rien montré d'anormal.

Le malade, complètement guéri, sans séquelle du côté de la méningite au onzième jour de traitement anti-infectieux, sort de l'hôpital le dix-neuvième jour.

OBSERVATION N° 14

A... L..., vingt ans, entré dans le Service le 20 avril 1963 pour syndrome méningé.

Le 19 avril 1963 :
— Apparition brutale de céphalée.
— Fièvre, vomissements répétés.

A l'entrée :
— Obnubilation.
— Fièvre à 38°8.
— Céphalée.
— Vomissements.

Examen :

— Syndrome méningé typique avec raideur de la nuque.
— Kernig + +.
— Pharynx rouge.
— Pouls dissocié à 80 par minute.
— T.A. : 14-8.

La ponction lombaire montre :

— L.C.R. clair, eau de roche, avec 630 éléments blancs dont 5 % de lymphocytes et 95 % de polynucléaires non altérés.
— Examen direct :
  — absence de germe visible ;
  — albumine : 0,70 g/l ;
  — sucre : 0.35 g/l ;
  — chlorure : 0,95 g/l.
— Fond d'œil normal.
— La culture reste négative.

Conclusion : méningite aiguë. Il est très probable qu'il s'agit de méningocoques vu le contexte épidémiologique et les signes cliniques et biologiques typiques.

Traitement (après la ponction lombaire) :

— Sulfaméthoxypyridazine en injection I.V. = 1 g.
— Sulfaméthoxypyridazine en injection I.M. = 1 g.
— Chloramphénicol en injection I.M. = 1,50 g.

L'évolution est très favorable par le traitement.

Le deuxième jour :

— La température descend à 37°7.
— Raideur.

On continue le même traitement que pour le premier jour.

Le troisième jour :

— Apyrexie.
— Raideur très discrète.

Traitement :

— Sulfaméthoxypyridazine *per os* = 2 g.
— Chloramphénicol par voie I.M. = 1,50 g.

Les quatrième, cinquième jours : guérison clinique. On poursuit le même traitement que pour le troisième jour.

Le sixième jour, la ponction lombaire de contrôle montre :

— L.C.R. dépoli avec 48 éléments, dont 80 % de polynucléaires, 20 % de lymphocytes (culture sur le milieu de Lowenstein en cours, ainsi que l'inoculation au cobaye).

On continue le traitement par la sulfaméthoxypyridazine seule, *per os*.

Le onzième jour, la deuxième ponction lombaire de contrôle montre :

— L.C.R. entièrement normal.

Le résultat de la première culture de contrôle reste négatif, ainsi que la culture sur milieu de Lowenstein et l'inoculation au cobaye qui ont été pratiquées donnent ultérieurement un résultat négatif.

Guérison sans séquelle, au bout de neuf jours de traitement, avec des doses totales de :

— Sulfaméthoxypyridazine pendant neuf jours = 12,50 g.
— Chloramphénicol pendant cinq jours = 7,50 g.

OBSERVATION N° 15

B..., vingt ans, entré dans le Service le 1er mai 1963 pour : E.O., pyrexie à 38°5 avec vomissements très intenses, défense de l'abdomen et douleur dans l'hypochondre droit et dans la fosse iliaque gauche. Absence de raideur de la nuque.

Le 1er mai 1963, au réveil :

— Apparition de sensation de froid.
— Angine.

Vers midi :

— Céphalée occipito-frontale avec élancement.
— Nausée, vomissement.
— Asthénie importante.
— Fièvre à 39°2.

La ponction lombaire faite par le médecin de garde montre :

— L.C.R. trouble avec innombrables polynucléaires altérés.
— Examen direct : pas de germe.
— Culture négative.
— Albumine : 0,60 g/l.

Conclusion : méningite purulente aiguë ; vu le contexte épidémique et les signes cliniques et surtout biologiques typiques, il est très probable qu'il s'agit de méningocoques.

Traitement (par le médecin de garde après la ponction lombaire) :

— Sulfaméthoxypyridazine par voie I.M. = 2 g.
— Chloramphénicol par voie I.M. = 2 g.

Après douze heures de traitement :

— Température à 37°7.
— La raideur de la nuque apparaît.

Le deuxième jour :

— Nette amélioration.
— Raideur.

Traitement :

— Sulfaméthoxypyridazine en injection I.M. = 2 g.
— Chloramphénicol en injection I.M. = 2 g.

Le troisième jour :

— Apyrexie.
— Raideur très discrète.

Le traitement se fait par voie orale aux mêmes doses que pour le deuxième jour.

Le quatrième jour :

— Guérison clinique.

— Le L.C.R. est clair et contient très peu de polynucléaires.

Guérison complète sans séquelle au bout de huit jours de traitement avec les doses totales de :

— Sulfaméthoxypyridazine pendant huit jours = 12 g.

— Chloramphénicol pendant quatre jours = 8 g.

OBSERVATION N° 16

A... G..., dix-neuf ans, entré dans le Service le 15 mai 1963 pour syndrome méningé avec pyrexie à 40°.

Début le 13 mai 1963 par :

— Fièvre à 38°.

— Des céphalées.

— Un bouquet d'herpès au bras gauche.

— Vomissements (4 à 5 fois).

A l'entrée, le 15 mai 1963 :

— Température à 39°.

— Syndrome méningé franc.

La ponction lombaire montre :

— L.C.R. trouble avec 200 éléments blancs, dont 85 % de polynucléaires très altérés.

— Examen direct : pas de germe vu.

— Culture stérile.

— Albumine : 0,95 g/l.

— Sucre : 0,35 g/l.

Traitement (mis en œuvre aussitôt après la ponction lombaire) :

— Sulfaméthoxypyridazine en injection I.V. = 1 g.

— Sulfaméthoxypyridazine en injection I.M. = 1 g.

— Chloramphénicol en injection I.M. = 2 g.

Le deuxième jour :

— Très nette amélioration.

Les modalités de traitement sont les mêmes que pour le premier jour.

Le troisième jour :

— Apyrexie.

— Raideur très discrète.

La ponction lombaire de contrôle montre :

— L.C.R. clair, eau de roche, avec éléments et cytologie sub-normaux.

On poursuit le traitement par la sulfaméthoxypyridazine seule *per os* à la dose de 2 g par jour, puis les doses dégressives à 1 g, 0,75 g, 0,75 g et 0,50 g.

La guérison est complète sans séquelle au bout de sept jours de traitement avec des doses totales de :

— Sulfaméthoxypyridazine pendant sept jours = 10 mg.

— Chloramphénicol pendant deux jours = 4 g.

OBSERVATION N° 17

R... E..., quarante et un ans, gendarme, entre dans le Service le 24 mai 1963 pour état fébrile, céphalée et crise excito-motrice.

Début le 22 mai 1963 par :

— Etat fébrile.
— Céphalée.
— Crise excito-motrice.
— Absence de signes méningés.

A l'entrée :

— Subcoma.
— Déshydratation, agitation.
— Pharyngite.
— Syndrome méningé franc.
— Purpura au niveau de l'abdomen.
— Température à 38°.
— T.A. : 13-8.
— Pouls à 60 par minute.

La ponction lombaire montre :

— L.C.R. franchement purulent.
— Examen direct : présence de méningocoques.

Traitement (mis en œuvre après la ponction lombaire) :

— Sulfaméthoxypyridazine en injection I.M. = 2 g.
— Sulfaméthoxypyridazine en injection I.V. = 2 g.
— Chloramphénicol en injection I.M. = 2 g.
— Triamcinolone en injection I.M. = 20 mg.

Apyrexie le jour même du traitement.

Le deuxième jour :

Traitement :

— Sulfaméthoxypyridazine *per os* = 2 g.
— Chloramphénicol *per os* = 2 g.
— Triamcinolone en injection I.M. = 20 mg.

La température remonte à 37°6.

Les troisième, quatrième, cinquième jours :

— La température remonte petit à petit jusqu'à 37°8 au cinquième jour.
— Les modalités de traitement sont les mêmes que pour le deuxième jour.

Le sixième jour :

— On reprend les injections de sulfaméthoxypyridazine et de chloramphénicol pour quelques jours.

Vers le douzième jour :

— La température revient tout à fait normale après quelques oscillations.

Le malade guéri complètement sans séquelle et sort de l'hôpital vers le quinzième jour.

OBSERVATION N° 18

G... P..., vingt ans, entré dans le Service le 13 novembre 1963 pour syndrome méningé.

Le 8 novembre 1963 :

Angine fugace.

Le 10 novembre 1963 :

— Céphalées violentes fronto-occipitales.
— Vomissements, constipation.
— Urines rares.

A l'entrée, le 13 novembre 1963 :

— Céphalées occipito-frontales.
— Rachialgies lombaires.
— Vomissements.
— Constipation.
— Température à 37°8.

Examen :

— Raideur de la nuque.
— Kernig ++.
— Babinski en extension.
— Pas de raies vaso-motrices.
— Pharynx granuleux.

La ponction lombaire montre :

— L.C.R. louche avec 5.000 éléments par mm^3, dont 75 % de polynucléaires, 15 % de lymphocytes, 10 % de cellules endothéliales.
— *Examen direct :* absence de germe.
— *Culture et isolement :* présence de méningocoques de groupe A.
— *Fond d'œil :* bord nasal des papilles un peu flou.

Traitement (mis en œuvre après la ponction lombaire) :

— Sulfaméthoxypyridazine en injection I.V. = 1 g.
— Sulfaméthoxypyridazine en injection I.M. = 2 g.
— Chloramphénicol en injection I.M. = 2 g.

Le deuxième jour :

— Evolution très favorable avec le traitement.
— La température descend à 37°6.
— Raideur.

On continue le traitement comme pour le premier jour.

Le troisième jour :

— Evolution favorable toujours sans incident. Même traitement que le deuxième jour.

Le quatrième jour :

— On commence le traitement par voie orale de sulfaméthoxypyridazine et de chloramphénicol.

Le cinquième jour :
— Apyrexie.
— Guérison clinique.

Le sixième jour, la ponction lombaire de contrôle montre :
— L.C.R. clair, stérile, mais contient encore un nombre de polynucléaires un peu élevé, non altérés.

A partir du septième jour :
— On continue le traitement par la sulfaméthoxypyridazine seule *per os :* 1 g, 0,75 g, 0,75 g, 0,50 g, 0,50 g, 0,50 g.

Le malade, complètement guéri, sans séquelle, sort de l'hôpital le treizième jour.

OBSERVATION N° 19

B... R..., trente-cinq ans, entre dans le Service le 14 mars 1964 pour pyrexie élevée à 39°6 et vomissements.

Début brusque, le 14 mars 1964, au réveil, par :
— Malaise général.
— Frisson.
— Céphalée.
— Fièvre à 40°.
— Abattement.
— Vomissements fréquents sans effort.

Dans l'après-midi, reçoit :
— Une injection de pénicilline et de streptomycine.

Le soir :
— Fièvre à 40°.
— Vomissements fréquents.

A l'entrée dans le Service, vers 19 heures :
— Sujet prostré, inconscient, couché en chien de fusil.

On note :
— Eruption purpurique au niveau du thorax et sur les bras.
— Température à 39°5.
— Pouls dissocié à 80 par minute.
— Raideur méningée discrète.
— Kernig +.
— Pharynx congestif.

La ponction lombaire montre :
— L.C.R. purulent avec nappe de polynucléaires très altérés.
— Examen direct : absence de germe.
— Culture stérile.

Prélèvement de gorge : pas de méningocoque.
— Hémoculture stérile.

Traitement :
— Sulfaméthoxypyridazine en injection I.V. = 1 g.

— Sulfaméthoxypyridazine en injection I.M. = 2 g.
— Chloramphénicol en injection I.M. = 2 g.

Le deuxième jour :
— L'évolution est très favorable avec le traitement.
— Amélioration nette.
— La température descend progressivement.

On continue le même traitement que pour le premier jour.

Le troisième jour :
— Apyrexie.
— Guérison clinique.

Le traitement se poursuit par la sulfaméthoxypyridazine (2 g) et le chloramphénicol (2 g) par voie orale.

Le quatrième jour, la ponction lombaire de contrôle montre :
— L.C.R. clair, mais avec 40 éléments blancs par mm^3.

Le traitement est le même que pour le troisième jour.

Le cinquième jour :
— La température remonte à 39°6.

On reprend les injections de sulfaméthoxypyridazine et de chloramphénicol.

Le sixième jour :
— Température à 39°.

Le traitement est le même que pour le cinquième jour.

Le septième jour :
— Température à 37°.
— Guérison clinique.

Traitement :
— Sulfaméthoxypyridazine seule *per os* = 1,50 g.

Le neuvième jour, la ponction lombaire de contrôle montre :
— L.C.R. clair, stérile, entièrement normal.

On continue le traitement par la sulfaméthoxypyridazine seule *per os* à doses dégressives.

Le malade, complètement guéri, sans séquelle, sort de l'hôpital le douzième jour.

* *

Dans la plupart des cas, le traitement a été conduit de la manière suivante :

- Dès que la ponction lombaire a objectivé la méningite purulente :
  — Injection intra-veineuse de 1 g de sulfaméthoxypyridazine.
  — Injection intra-musculaire de 1 g d'hémisuccinate de chloramphénicol ou, dans les cas sévères, en perfusion intra-veineuse établie sur huit heures.

• Quatre heures plus tard :

— Injection intra-musculaire de 0,50 g de sulfaméthoxypyridazine, puis 0,50 g intra-musculaire toutes les huit heures.

• A la huitième heure :

— Injection intra-musculaire de 0,50 g d'hémisuccinate de chloramphénicol, puis 0,50 g intra-musculaire toutes les huit heures.

• Dès que les vomissements ne risquent plus de se produire, c'est-à-dire au bout de trente-six à quarante-huit heures, on passe à l'administration orale :

— Sulfaméthoxypyridazine : 2 g par vingt-quatre heures (1 g = 4 comprimés, matin et soir), pendant cinq à huit jours.

— Chloramphénicol : 2 g par vingt-quatre heures (0,50 g toutes les six heures), pendant deux à trois jours en général.

Le traitement fut complété par l'adjonction de corticoïdes dans les formes comateuses, ou avec purpura, ou avec menace de syndrome malin.

Sauf dans un cas (*obs. n° 5*) où c'est la prednisone qui a été employée, c'est presque toujours la triamcinolone que nous avons utilisée dans les cas où une corticothérapie nous semblait indiquée (*obs. n^os 1, 3, 8, 10, 12, 17*), sous forme injectable d'abord (hémisuccinate de l'acétomide de triamcinolone (« Solutédarol ») puis *per os*, à la dose de 10 à 20 mg par jour. Cette corticothérapie n'a jamais été poursuivie plus de six jours (*obs. n^os 1* et *3*), en général quatre-cinq jours (*obs. n^os 8, 10, 12, 17*).

CHAPITRE IV

RESULTATS ET COMMENTAIRES

Les 19 malades dont l'observation est rapportée au précédent chapitre — 15 jeunes soldats de dix-neuf à vingt-trois ans, 3 adultes plus âgés (trente-quatre, trente-cinq et quarante et un ans), 1 enfant de quatre ans — ont guéri rapidement et totalement, la plupart en six à huit jours. Dans 3 cas, la guérison fut un peu plus lente : onze jours (*obs. n° 13*), douze jours (*obs. n° 19*), quinze jours (*obs. n° 17*).

Un cas de méningite purulente (*obs. n° 2*) dont on n'a pas pu mettre en évidence le germe en cause, mais que l'on a considéré comme une méningite cérébro-spinale à méningocoques, vu le contexte épidémique et les signes cliniques et biologiques assez typiques, a été guéri uniquement par l'administration de sulfaméthoxypyridazine au bout de huit jours de traitement.

Chez ce malade, les résultats dans les heures qui suivent la première injection intra-veineuse de 1 g de sulfaméthoxypyridazine étaient tellement favorables, qu'ils avaient incité à poursuivre le traitement par ce sulfamide seul jusqu'à la guérison.

Dans la plupart des cas (*obs. n°s 4, 6, 7, 9, 13, 14, 15, 18, 19*), le traitement consistait en l'association de sulfaméthoxypyridazine et de chloramphénicol. Mais l'emploi du chloramphénicol aux doses quotidiennes de 2 g à 2,50 g par voie intra-musculaire (les premiers jours) et *per os* (les jours suivants), n'a jamais excédé deux - six jours (sauf dans 1 cas : *obs. n° 13* où cet antibiotique a été employé pendant huit jours). Chez un seul des malades (enfant âgé de quatre ans), le sulfamide fut associé non au chloramphénicol, mais à la pénicilline et à la streptomycine.

Si dans 3 formes sévères (*obs. n°s 13, 18, 19*) la corticothérapie n'a pas été utilisée, elle fut par contre appliquée, comme traitement adjuvant, dans les formes manifestement graves ou très graves (for-

mes comateuses : *obs. n*os *3, 11 ;* formes comateuses avec purpura : *obs. n*os *5, 8, 10, 12, 17 ;* forme avec purpura seul : *obs. n*° *7*).

Dans tous les cas, les résultats ont été excellents, certains même spectaculaires. Ils sont d'autant plus spectaculaires que le traitement est institué au tout début de la maladie (*obs. n*os *1, 6, 8*).

Il faut tenir compte, cependant, du petit nombre de cas traités dans l'appréciation statistique des résultats.

Du point de vue clinique, la raideur méningée disparaît entre le troisième et le quatrième jour.

L'apyrexie est obtenue entre le deuxième et le quatrième jour (sauf dans *obs. n*° *13 :* huit jours et *obs. n*° *18 :* cinq jours).

Dans la majorité des cas, la guérison clinique est obtenue en trois-quatre jours environ.

Du point de vue cyto-bactériologique, une ponction lombaire a été pratiquée entre le troisième et le septième jour chez tous les malades guéris.

Quinze fois sur dix-neuf, le liquide céphalo-rachidien était clair et stérile avec un nombre normal ou sub-normal d'éléments.

Dans quatre cas (*obs. n*os *13, 14, 17 et 19*), il restait encore pathologique. Une deuxième ponction lombaire de contrôle a été faite (au huitième, neuvième, douzième, neuvième jour). Le liquide céphalo-rachidien était alors entièrement normal.

Il est à remarquer que chez trois de ces malades, la persistance des anomalies du L.C.R. était associée soit à la persistance de la fièvre (*obs. n*° *13*) soit à une reprise thermique (*obs. n*os *17* et *19*).

Certains facteurs peuvent être retenus à l'origine de cette évolution un peu plus longue et assez capricieuse de la maladie traitée.

D'abord, il s'agissait de formes sévères (*obs. n*° *13 :* forme comateuse avec agitation, chez un adulte de trente-quatre ans, éthylique avéré avec très gros foie, ayant présenté antérieurement une crise de délirium tremens et qui n'a été hospitalisé que vers le huitième jour de sa maladie ; *obs. n*° *14 :* forme avec obnubilation ; *obs. n*° *17* et *19 :* formes comateuses avec purpura).

Deux de ces malades (*obs. n*os *13* et *19*) n'ont pas reçu de corticoïdes.

Dans un cas (*obs. n*° *17*), l'hyperthermie qui avait cédé dès le premier jour du traitement, est réapparue, bien que modérée, dès qu'on a cessé les injections de sulfaméthoxypyridazine. Elle est redescendue progressivement dès qu'on a repris les injections de ce sulfamide pour disparaître complètement.

Dans le dernier cas enfin (*obs. n° 14*), il semble qu'on n'a pas frappé assez fort dès le début du traitement. En effet, les premiers jours, ce malade n'a reçu comme doses quotidiennes, que 2 g de sulfaméthoxypyridazine et 1,50 g de chloramphénicol. Et on n'a pas fait de corticothérapie adjuvante. Il est à noter que le diagnostic de méningite cérébro-spinale à méningocoques n'a été soupçonné que par le contexte épidémique et les signes cliniques et biologiques, car les examens directs et la culture n'ont pas mis en évidence de germe pyogène. La culture sur le milieu de Lowenstein et l'inoculation au cobaye pour rechercher le bacile de Koch se sont montrées ultérieurement négatives.

De toute façon, chez ces quatre malades, la guérison a été obtenue pratiquement sans séquelle et sans trop dépasser la durée habituelle des séjours hospitaliers des autres cas (sauf pour le *malade n° 13* qui, guéri au onzième jour, a été encore gardé pendant huit jours à l'hôpital pour être traité pour d'autres troubles n'ayant pas de rapport avec sa méningite.

De même, pour les deux malades (*obs. n°s 8* et *10*) qui ont présenté dès leur entrée à l'hôpital, des signes d'atteinte nerveuse (*obs. n° 8 :* Babinski en extension ; *obs. n° 10 :* bradycinésie oculaire avec parésie dans le regard latéral externe droit), la guérison fut en définitive totale et sans séquelle.

Enfin, aucune rechute n'a été signalée dans cette série de dix-neuf malades.

* *

Ainsi, le traitement de routine appliqué à la plupart des malades traités dans le service des Maladies Infectieuses du Val-de-Grâce, consiste-t-il dans l'association sulfaméthoxypyridazine-chloramphénicole. Mais dans un cas, la sulfaméthoxypyridazine employée seule, a donné d'excellents résultats. On sait bien d'ailleurs, depuis longtemps déjà, que les sulfamides peuvent suffire à eux-seuls pour traiter les méningites cérébro-spinales dans leurs formes courantes.

A. Lemierre, Ch. Lenormant, L. Degennes, P. Savy, N. Fiessinger et A. Ravina disaient, dès 1947, dans leur « Traité de Médecine », que la sulfamidothérapie des méningococcies faisant merveille et qu'il était loisible à chacun d'apporter des séries continues de 15, 20, 25 méningococcies traitées par les sulfamides sans aucun échec.

Avantage considérable, continuaient-ils, la plupart des sulfamides employés jusqu'alors ont donné des résultats comparables : 1162 F (Septazine, Néococcyl, Septolix), 693 (Dagenan), 2090 R.P. (Sulfa-

mido-Thiazol), Sulfaméthyldiazine, et en cas de difficulté thérapeutique, intolérance ou inefficacité relative, on peut en changeant le sulfamide, triompher de la résistance.

Ces auteurs préconisaient le traitement des méningites cérébro-spinales de la manière suivante :

- Donner d'emblée une dose suffisamment forte :
  — *chez les adultes :* 8 à 10 et 12 g par jour ;
  — *chez les enfants :* 0,30 g à 0,40 g par kg (c'est-à-dire qu'un nourrisson de trois mois, 5 kg, recevra 2 g de sulfamide, qu'un nourrisson de un an, 10 kg, 3 à 4 g, qu'un enfant de cinq ans, 15 kg, prendra 4 à 5 g et qu'un enfant de dix ans, 25 kg, 6 à 7 g).

- Maintenir suffisamment prolongée la dose.

- Fractionner la dose pour éviter les baisses temporaires de concentration sulfamidée au-dessous du taux nécessaire (concentration sulfamidée rachidienne désirable est autour de 6 à 8 mg pour 100 cm^3).

- Répartir uniformément les doses fractionnées dans les vingt-quatre heures (il faut réveiller le malade la nuit);

- Donner une quantité suffisante de liquide et faire prendre au malade 2 à 4 g de bicarbonate de soude pour parer aux accidents éventuels d'acidose sulfamidée et d'obturation rénale ;

- En cas de coma et de vomissements : donner tout ou partie de la dose en suppositoire ou en lavement. « On peut injecter dans le muscle la solution de dagenan à 0,33 g par cm^3, cette solution est assez bien tolérée. Elle est quelquefois irritante, et on a observé des nécroses profondes, des paralysies sciatiques ».

« De toutes façons, en aucun cas, cette solution ne doit être injectée par voie rachidienne, elle est beaucoup trop irritante, et au début de la sulfamidothérapie, a été l'occasion de paraplégies par myélite transverse. »

« Par contre, les solutions de 1162 F à 0,15 g pour 100 cm^3, peuvent être injectées par voie rachidienne, elle permettent dans les cas urgents, d'obtenir rapidement une concentration sulfamidée céphalo-rachidienne suffisante. Mais sauf exception, il n'y a pas lieu d'en continuer l'usage au-delà des deux premiers jours. »

— Le traitement doit être maintenu dans toute sa rigueur jusqu'à la guérison, celle-ci acquise, parfois spectaculairement en vingt-

quatre heures, parfois la guérison se fait attendre trois-cinq jours ; il doit être poursuivi quelques jours après la guérison à doses moindres mais suffisantes.

Ils attiraient l'attention sur l'existence réelle mais rare d'accidents sanguins de la sulfamidothérapie, sur l'échec de celle-ci : résistance inquiétante. (A ce propos, un cas de méningite cérébro-spinale récidivante et résistante aux sulfamides a été rapporté par M. CORDEY et DEGAND [1].

L'efficacité des sulfamides en général à l'égard des méningococcies étant bien établie, il est certain que les propriétés particulières d'un sulfamide tel que la sulfaméthoxypyridazine, méritaient de retenir l'attention - et notamment les propriétés suivantes :

1° La concentration sanguine de la sulfaméthoxypyridazine est rapidement élevée, maximum autour de la troisième heure et descend très progressivement :

Exemples :

a) Après une dose orale de 1 g de produit :

— 1re heure	34 mg/l
— 3e heure	52 »
— 8e heure	41 »
— 24e heure	32 »
— 48e heure	20 »
— 72e heure	9 »

b) Après une injection intra-musculaire d'une dose de 1 g de produit :

— 1re heure	31 mg/l
— 2e heure	42 »
— 24e heure	29 »

c) Après une injection intra-veineuse d'une dose de 30 mg par kg de poids corporel chez l'enfant :

— 1/4 heure	14 mg/l
— 1re heure	12 »
— 12e heure	6,9 »
— 24e heure	3,9 »

2° La sulfaméthoxypyridazine passe bien à travers les méninges :

a) Après une injection intra-musculaire d'une dose unique de 2 g à 2,50 g :

— 12e heure	43 µg/ml
— 24e heure	29,7 »
— 36e heure	14,3 »
— 72e heure	8,8 »

(1) *Société Médicale des Hôpitaux de Paris,* séance du 17 janvier 1941, pp. 55, 56, 57.

b) Après une dose orale de 2 g de produit :

— 2e heure	0,12	mg/100 ml
— 4e heure	0,18	»
— 6e heure	0,23	»
— 12e heure	0,27	»
— 24e heure	0,46	»

3° Toutes les souches de *Neisseria intra-cellularis* sont inhibées par 2,5 µg/ml de sulfaméthoxypyridazine. La majorité des souches sont inhibées par des concentrations de sulfaméthoxypyridazine de l'ordre de 0,30-0,60 µg/ml.

4° La sulfaméthoxypyridazine n'est que très faiblement acétylée. Chez l'homme, après l'administration d'une dose unique de 1 g, la proportion de dérivé acétylé ne représente que 6 % de la sulfamidémie totale.

5° L'excrétion urinaire de la sulfaméthoxypyridazine s'effectue selon un rythme très lent.

Après l'administration d'une dose unique de 0,50 g, on retrouve dans l'urine :

— 1er jour	30 %
— 2e jour	24 %
— 3e jour	15 %
— 4e jour	11 %

6° L'étude de l'excrétion rénale fait apparaître une remarquable solubilité de la sulfaméthoxypyridazine dans les urines. En effet, l'administration au chien des doses cinq à dix fois supérieures aux doses thérapeutiques ne provoque pas de cristallurie, bien que la teneur des urines en sulfamide est alors très élevée.

7° Les doses thérapeutiques de la sulfaméthoxypyridazine sont faibles (dose maximum chez l'adulte : 2 g à 2,50 g par jour).

8° Le traitement par la sulfaméthoxypyridazine est très simple. On peut administrer les doses thérapeutiques soit par voie buccale, soit par des injections intra-musculaire ou intra-veineuse.

En milieu tropical très épidémique, on est arrivé au traitement par la sulfaméthoxypyridazine exclusivement et utilisée sous forme d'une injection intra-musculaire unique.

Effectivement, L. Lapeyssonnie et ses collaborateurs ont traité pour la première fois en 1961 au Niger, et avec d'excellents résultats, la méningite cérébro-spinale par une injection intra-musculaire unique de sulfaméthoxypyridazine à raison de :

— 0 à 1 an	0,50 g,	soit	1	ampoule	de	2 ml	de solution	à 25 %
— 1 à 3 ans	1,00 g,	»	2	»		»	»	»
— 3 à 6 ans	1,50 g,	»	3	»		»	»	»
— 6 à 15 ans	2,00 g,	»	4	»		»	»	»
— au-dessus de 15 ans	2,50 g,	»	5	»		»	»	»

C'était au cours d'une mission d'assistance technique pour lutter contre une épidémie de méningite cérébro-spinale.

Les raisons qui amenaient L. Lapeyssonnie et ses collaborateurs à employer ce mode de traitement étaient les conditions bien particulières dans lesquelles ils se trouvaient.

Pourquoi une dose unique ?

Ayant affaire à la méningite cérébro-spinale « africaine », maladie grave qui présente toujours un caractère d'urgence et dont le génie épidémique est bien connu, dans une contrée où tout est favorable à la marche et à l'entretien des épidémies très importantes et très meurtrières, où le service hospitalier est déficient, où les voies de communication sont rares et précaires, où les populations sont très dispersées, et avec un nombre très limité d'aides médicaux, l'idée vint à ces auteurs qu'une dose thérapeutique unique et efficace serait une bonne solution pour « la prophylaxie de la mort ». « Au fait, ne guérissait-on pas, aux premiers temps des antibiotiques, les gonococcies par une seule injection de pénicilline ? » « Enfin, si par une injection unique on pouvait guérir à coup sûr toutes les formes cliniques de la méningite cérébro-spinale, on supprimerait ainsi la nécessité d'une hospitalisation même rudimentaire sous paillote ou sous tente. » (L. Lapeyssonnie.)

Pourquoi la voie injectable ?

Compte tenu du genre de vie et des caractères psychologiques des populations que ces auteurs ont eu à traiter, la thérapeutique injectable devait éviter beaucoup d'ennuis et d'obstacles qu'un traitement par voie orale aurait pu rencontrer aussi bien de la part des malades (refus, oubli, abandon), que de la maladie elle-même (surtout les vomissements des premiers jours de la maladie).

Par ailleurs, l'injection thérapeutique est considérée avec faveur par ces populations.

Pourquoi le choix de la sulfaméthoxypyridazine ?

D'emblée, ces auteurs pensaient aux sulfamides, car ceux-ci demeurent la base même de la thérapeutique. Ils ont choisi la sulfaméthoxypyridazine par suite de sa lente élimination urinaire qui laisse dans l'organisme des concentrations importantes du médicament sous sa forme non acétylée, donc libre et active, pendant au moins quarante-huit heures.

Donc, au cours de cette mission d'assistance technique (en Niger, en 1961), L. Lapeyssonnie et ses collaborateurs avaient appliqué ce mode de traitement à une série de 44 malades. Sur ces 44 méningitiques avérés (dont 34 cas de syndromes méningés plus ou moins accentués, 10 formes graves avec participation encéphalitique évi-

dente), traités par une injection intra-musculaire unique de sulfaméthoxypyridazine à la dose comme répartie plus haut, ils ont obtenu 42 guérisons totales, soit 95,54 % de succès. Les 2 décès concernaient un enfant et un adulte présentant des formes gravissimes évoluant depuis plusieurs jours et pour lesquels la thérapeutique arrivait trop tard.

Y. Pirame, voulant mettre à l'épreuve le mode de traitement de L. Lapeyssonnie et de ses collaborateurs, l'appliqua en 1962 dans le Service des Maladies Infectieuses du Centre Hospitalier de Ouagadougou (Haute-Volta), aux 40 malades sur une serie de 161 cas de méningite cérébro-spinale à méningocoques. Il avait obtenu 36 guérisons, soit 90 % de succès.

J. Biot, comme Y. Pirame, par la même méthode, avait obtenu en 1962, à la Côte d'Ivoire, 40 guérisons sur 46 cas de méningite cérébro-spinale à méningocoques, soit 86,50 % de succès.

L. Lapeyssonnie et F. Torresi, par ce même mode de traitement, avaient obtenu, en 1962, au Niger, 95 % de succès dans la méningite cérébro-spinale compliquée.

En conclusion, le traitement par une dose unique injectable de sulfaméthoxypyridazine est applicable à des épidémies massives survenant dans des pays où la population est dispersée, où les distances sont considérables, où les voies de communication sont rares et précaires, où l'infrastructure hospitalière est déficiente. Par contre, nous considérons qu'en territoire métropolitain, il est préférable d'administrer la sulfaméthoxypyridazine en doses espacées et répétées, d'abord intra-veineuse et intra-musculaire, et dès que le risque de vomissement a cessé, *per os*, en comprimés jusqu'à la guérison clinique et biologique. En outre, nous pensons qu'il est bon d'associer au sulfamide, pendant les premiers jours, le chloramphénicol, d'abord par voie parentérale, ensuite par voie orale — et cela par prudence, comme mesure de sécurité — et notamment parce que le traitement est le plus souvent immédiatement entrepris à la suite de la première ponction lombaire, avant confirmation par le laboratoire, de la méningococcie. De plus, bien que la sulfaméthoxypyridazine utilisée seule ait fait la preuve de son efficacité à l'égard du méningocoque, la possibilité toujours à craindre d'une évolution très sévère rend, croyons-nous, opportune l'association d'un sulfamide et d'un antibiotique, tous deux très actifs sur le germe et très diffusibles dans le L.C.R.

CONCLUSIONS

L'association de la sulfaméthoxypyridazine et du chloramphénicol nous semble représenter un traitement de choix de la méningite cérébro-spinale à méningocoques.

Ce sulfamide et cet antibiotique sont, l'un et l'autre, très largement diffusibles dans les espaces méningés ; ce sont, en même temps, de puissants antibactériens vis-à-vis de *Neisseria meningitis,* ainsi que de plusieurs autres germes pyogènes. L'emploi simultané de ces deux agents anti-infectieux, d'action très synergique, permet de frapper vite et très fort, de raccourcir la durée de traitement et de diminuer le risque des complications et les évolutions fâcheuses.

La sulfaméthoxypyridazine, par son efficacité, par la commodité de son emploi, et surtout par la très grande tolérance de l'organisme à son égard, n'a pas les inconvénients du chloramphénicol administré à longue échéance ou à doses répétées et constitue, dans ce traitement, une médication de base par excellence, à tous les instants et dans toutes les circonstances.

Dans aucun des cas rapportés (19 observations du Service des Maladies Infectieuses du Val-de-Grâce), le chloramphénicol n'a été employé au-delà de quatre à cinq jours, aux doses quotidiennes de 2 g à 2,5 g. Au contraire, la sulfaméthoxypyridazine a été utilisée, sans accident, ni incident, pendant toute la durée de l'hospitalisation, soit de sept à douze jours.

Bien que la sulfaméthopyridazine soit certainement suffisante pour obtenir la guérison des formes habituelles de la méningite cérébro-spinale, il paraît cependant opportun, dans la pratique courante et dans la mesure du possible, de lui associer, pendant les premiers jours de traitement, un antibiotique tel que le chloramphénicol.

Par contre, ce sulfamide semble capable, à lui seul, et sous forme d'une injection unique, de résoudre le difficile problème thérapeutique posé tous les ans dans les pays tropicaux en voie de développement par de redoutables épidémies de méningite cérébro-spinale. L'extrême simplicité de cette méthode thérapeutique, son prix de revient relativement modéré et son efficacité apparaissent d'un intérêt majeur en « médecine de masses ».

Vu, le Doyen :
BROUET

Vu, le Président de Thèse :
DEPARIS

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

Alexander (J.D.), Flippin (H.F.) et Eisenberg (G.M.). — Pneumococcie meningitis ; study of 102 cases. (*Arch. Int. Méd.*, 91, 1953, p. 440.)

Artemkina (L.N.). — Résultats à distance de la méthode moderne de traitement de la méningite cérébro-spinale à méningocoques chez le nourrisson. (*Pediatridjia*, Moscou, 3, 1955, pp. 55-59.)

Bargeton (E.). — Particularités anatomiques des méningites du nourrisson. (*Journées Pédiatriques*, Paris, 1960.)

Bastin (R.) et Lestradet (H.). — Les méningites à gonocoques. (*Bull. Méd.*, 64, 1950, p. 415.)

Béraud (A.). — Un cas de récidive de méningite cérébro-spinale quatre ans après la première atteinte.

Bernard (E.), Lotte (A.), Bouvrain (Y.) et Frézal (M.). — Accident de sensibilisation mortelle au cours de streptomycinothérapie intra-rachidienne. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 66, 1950, p. 243.)

Bernard (J.) et Ahal (C.). — Les aplasies de la moelle et du sang, provoquées par le chloramphénicol. (*Sem. Hôp. Paris*, 31, 1955, pp. 1135-1140.)

Bickel (G.). — Les médications de renfort de la chimiothérapie anti-infectieuse. (*Schweig. Med. Wsch.*, 85, 1955, pp. 981-987.)

Biot (J.). — Résultats de l'expérimentation par une injection I.M. unique de sulfaméthoxypyridazine dans le traitement de la méningite cérébro-spinale à méningocoques (à propos de 46 observations). (*Méd. Trop.*, 1962, t. 22, pp. 443-449.)

Blanc (F.) et Siguier (E.). — Guide clinique et thérapeutique. (Saïgon, 1949.)

Bonduelle (M.). — Les accidents de pénicillinothérapie intra-thécale. (*Encyclopédie Médico-Chirurgicale*, Paris, fasc. 17, p. 156.)

Bossi (A.). — Les méningites à pneumocoques de l'enfance et leur traitement chimiothérapique. (*Thèse Méd.*, Paris, 1952.)

Bret (A.J.) et Coupe (C.). — La méningite à colibacilles du nouveau-né. (*Sem. Hôp. Paris*, 31, 1955, p. 2970.)

Carcassonne (Y.). — Traitement des méningites purulentes aiguës. (*Marseille Méd.*, 94, 1957, pp. 357-362.)

Cathala (J.), Laplane (R.), Contamin (F.) et Vase (F.). — Sur les limites à la médication antibiotique ; à propos d'une méningite cérébro-spinale à forme apoplectique. (*Presse Méd.*, 14, 1949, p. 181.)

Chabbert (Y.). — Sensibilité aux antibiotiques des 700 souches de germes aérobies titrés. (*Ann. Inst. Pasteur*, 80, 1951, pp. 627-632.)

Chabrand (M.). — Considérations sur les inconvénients de la pénicillinothérapie intra-rachidienne dans les méningites aiguës à méningocoques. (*Thèse Méd.*, Paris, 1952.)

Chabrides (T.D.). — Contribution à l'étude des méningites cérébro-spinales à pneumocoques. (*Thèse Méd.*, Paris, 1953.)

Chaptal (J.), Jean (P.), Campo (C.) et Bonald (S.). — Essais de thérapeutique anti-infectieuse avec le 5337 R.P. (Spiramycine) chez l'enfant et le nourrisson (60 cas) avec contrôles biologiques. (*Rev. Prat.*, 6, 1956, p. 3329.)

Chassagne (P.) et Gagnoux (Y.). — *Bull. Inst. Nat. d'Hygiène*, 14, 1936, p. 1286.

Cheymol (P.). — Corticothérapie et infections microbiennes non tuberculeuses. (Paris, Maloine édit., 1957.)

Corcos (A.), Mokkadem (S.), Stam'rad (A.), Abitol (S.) et Zarcacorcos (Mme). — Méningite à méningocoques avec purpura. Tableau de purpura fulminans. Guérison par antibiotiques et par cortisone. (*Soc. Pédiat. Paris*, 17 mars 1953 ; in *Presse Médicale*, 61, 1953, p. 675.)

Cornier (J.). — A propos d'une épidémie familiale de méningite cérébro-spinale. (*Thèse Méd.*, Paris, 1955.)

Crosnier (R.), Darbon (A.) et Dulac (J.F.). — Méningite purulente à staphylocoques. Echec des antibiotiques usuels, action spectaculaire de l'érythromycine. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 70, 1954, p. 16.)

Crosnier (R.). — Note sur la prophylaxie de la méningococcie. (*Bull. Académie Nat. de Médecine*, 1961, t. 145, pp. 488-493.)

Dackey (R.). — Les épidémies de méningite cérébro-spinale en Afrique tropicale. (*Thèse Méd.*, Paris, 1955.)

Daniels (W.B.). — Cause of death in meningococcic infection. (*Am. J. Med.*, 8, 1950, p. 468.)

Debré (R.). — Recherches épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques sur la méningite cérébro-spinale. (*Thèse Méd.*, Paris, 1911.)

Debré (R.), Mozziconacci (P.) et Berman (M.). — Les méningites purulentes du nouveau-né (étude clinique et pathogénique à propos de 13 observations personnelles). (*Sem. Hôp. Paris, Ann. Pédiat.*, 30, 1954, p. 4479.)

Debré (R.), Mozziconacci (P.), Job (J.C.) et Mony (A.). — Accidents liés aux injections intra-rachidiennes de pénicilline et de streptomycine. (*Sem. Hôp. Paris, Ann. Pédiat.*, 30, 1954, p. 4513.)

Debré (R.), Thieffry (S.) et Doumic (A.). — Méningite cérébro-spinale à nuque molle et collapsus ventriculaire. (*Pédiatrie*, 36, 1947, p. 75.)

Debré (R.), Thieffry (S.) et Mande (R.). — Séquelles paralytiques de la méningite cérébro-spinale. (*Arch. Fr. Pédiat.*, 4, 1947, pp. 184-186.)

Deparis (M.), Sapin-Jaloustre (H.) et Ardaillon (A.). — Epidémiologie de la méningite cérébro-spinale à méningocoques. (*Sem. Hôp. Paris*, 1962 t. 38, pp. 3505-3513.)

De Sèze (S.), Lichtwitz (A.) et Wessembach (R.). — Les accidents nerveux de la pénicilline intra-rachidienne. A propos d'un cas de paraplégie sévère provoquée par l'injection de 30.000 unités de pénicilline. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 31, 1947, pp. 949-957.)

Dufour (R.). — Méningites aiguës purulentes tardives après fractures dites fermées de la base du crâne (à propos de 7 observations). (*Thèse Méd.*, Paris, 1954.)

Dopter (R.C.). — L'infection méningococcique. (Paris, Baillière édit., 1921.)

Dumas (J.). — Bactériologie médicale. (Paris, Flammarion édit., 1952.)

Edmuds (V.) et Portier (R.J.). — Dangers of intra-thecal penicillin. (*Brit. Med. Journ.*)

Floch (H.) et Lagarosse (A.). — Evolution d'une petite épidémie de méningococcie à Cayenne. (*Méd. Trop. Marseille*, 16, 1956, pp. 252-255.)

Floch (H.) et Riverez. — Un cas exceptionnel d'une maladie rare, la méningite à gonocoques. (*Presse Méd.*, 60, 1952, pp. 1161-1162.)

Fox (M.J.), Kuzma (J.F.) et Washam (W.T.). — Transitory diabetic syndrom associated with meningococcic meningitis. (*Arch. Inst. Med.*, 7, 1947, p. 614.)

Généquand (B.). — Les méningites aiguës traitées par pénicilline intra-rachidienne et leurs complications. (*Thèse Méd.*, Bâle, 1953.)

Girard (F.). — Les hématomes sous-duraux. Etudes expérimentales. (*Acta Pédiat. Scand.*, 45, 1956, pp. 618-632.)

— Hématomes sous-duraux expérimentaux. (*Journées Pédiatriques*, Paris, 1957, pp. 145-151.)

Girard (G.). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1951, p. 16.

Hussein (A.G.). — Sulfa drugs in the control of a cerebrospinal meningitis in Acaypt in 1951 (World Health organisation regional office for the Easterne Mediterran). A published working document R.C. (41/EM/8).

KLIPPER (A.). — Considération sur un cas de méningite suraiguë à syndrome de Waterhouse-Friederichsen traitée avec hormones corticoïdes. (*Sem. Hôp. Paris, Medicin* dans le monde, 1960, t. 36, pp. E174-E176.)

LANMAN (J.T.). — Adrenal steroid in meningococcemia. (*Jour. of Pediat.*, 46, 1955, pp. 724-728.)

LAPEYSSONNIE (J.) et MOMENTEAU (H.). — Note sur 19 souches de *Neisseria intracellularis* isolées au Niger en 1961. (*Méd. Trop.*, 1961, t. 21, pp. 526-530.)

LAPEYSSONNIE (L.). — *Bull. Méd. A.O.F.*, 4, 1947, p. 235.

— *Méd. Trop.*, 21, 1961, p. 172.

LAPEYSSONNIE (L.), BONNARDOT (R.), LEFEBVRE (M.) et LOUIS (J.). — *Méd. Trop.*, 21, 1961, p. 129.

LAPEYSSONNIE (L.) et TORRESI. — Traitement de la méningite cérébro-spinale épidémique à méningocoques par une injection I.M. unique de sulfaméthoxypyridazine. (*Presse Méd.*, 70 (48), 1962, pp. 2277-2279.)

LEMIERRE (A.). — Les rechutes tardives des infections à méningocoques. (*Sem. Hôp. Paris*, 26, 1950, pp. 497-499.)

MARTIN (R.), CHABBERT (Y.), SUREAU (B.) et MARTIN (L.). — *Presse Méd.*, 67, 1959, p. 667.

MARTIN (R.) et SUREAU (B.). — Le traitement moderne des méningites purulentes aiguës. (Paris, Flammarion édit., 1948.)

NAVARRO (M.). — Les méningites purulentes. (*Synthèses Cliniques*, n° 18 et n° 19.)

NETTER (A.) et DEBRÉ (R.). — La méningite cérébro-spinale. (Paris, Masson édit., 1911.)

REYNES (V.). — Précis d'épidémiologie et de prophylaxie des grandes endémies tropicales. (Paris, Masson édit., 1955, 3e éd.)

SCHNEIDER (J.). — Communications personnelles (1961).

SCHNEIDER (J.), LANGUILLON (J.), CLARY (J.), BOISSAN (R.) et PICART (P.). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 53, 1960, p. 173.

SCHNEIDER (J.), LANGUILLON (J.), CLARY (J.) et PICART (P.). — *Méd. Trop.*, 20, 1960, p. 543.

TING (T.T.), YIN (C.M.) et WANG (H.C.). — Short course sulfonamide treatment in epidemic meningococcus meningitis. An analysis of 1.363 cases. (*Chim. Med. J.*, 1960, t. 80, pp. 356-362.)

TABLE DES MATIÈRES

Introduction 17

Chapitre I. — La méningite cérébro-spinale à méningocoques 18

— *Généralités* 18

— *Bactériologie, étiologie, symptomatologie, évolution et complications de la méningite cérébro-spinale à méningocoques* 19

Chapitre II. — Les agents thérapeutiques : sulfaméthoxypyridazine et chloramphénicol 27

A. — *La sulfaméthoxypyridazine* 28

B. — *Le chloramphénicol* 34

Chapitre III. — Observations de 19 cas de méningite cérébro-spinale. Conduite du traitement 38

Chapitre IV. — Résultats et commentaires 60

Conclusions 69

Bibliographie 71

IMPRIMERIE R. FOULON & CIE, 29, RUE DEPARCIEUX, PARIS XIV[e]